

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

**Les mécanismes de résolution du diabète de type 2 induits par la
chirurgie bariatrique**

Présenté par
Charles-Étienne Plourde
Département de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de
l'obtention du grade Maître ès Sciences (M. Sc.) en physiologie

SHERBROOKE, QUÉBEC, CANADA
JANVIER, 2015

Membres du jury d'évaluation :

Dr André Carpentier, Faculté de Médecine, Département de physiologie endocrinologie
Dr Pedro Geraldès Faculté de Médecine, Département de physiologie endocrinologie
Dr Martin Brochu, Faculté d'Éducation Physique, Département de Kinantropologie

Résumé

Mélangez obésité, diabète et chirurgie bariatrique et vous obtiendrez ce mémoire. Il y sera question d'obésité, de son étiologie et de ses complications. Parmi celles-ci, nous traiterons majoritairement du diabète de type 2 (DT2) et de sa pathophysiologie. Lorsque nous combinons ces deux maladies, nous nous trouvons devant une combinaison complexe qui demande une intervention thérapeutique. La plus efficace connue à ce jour est, sans contredit, la chirurgie bariatrique.

La résolution du DT2 se produit rapidement après la chirurgie bariatrique, et ce indépendamment de la perte de poids. À ce jour, les mécanismes qui pourraient expliquer ces phénomènes sont mal compris. L'amélioration du DT2 varie selon le type de procédures. La dérivation biliopancréatique (DBP) est la chirurgie qui a le plus grand impact sur le renversement de la résistance à l'insuline, avec une résolution de la maladie jusqu'à 98 % des patients. Différents mécanismes ont été proposés, pour expliquer cet effet, comme la modulation de certaines hormones gastro-intestinales telles que le GLP-1 et le GIP. Ces hormones varient après la chirurgie en raison du réarrangement de l'anatomie intestinale. De plus, la restriction calorique sévère est connue depuis longtemps pour ses effets rapides sur l'homéostasie du glucose.

À l'aide de notre étude nous avons voulu déterminer le rôle de la restriction calorique dans l'amélioration rapide de la sensibilité à l'insuline ainsi que la fonction des cellules β suite à la DBP.

Pour ce faire nous avons administré un repas test avant et après la DBP soit au jour 3-4-5 post-opératoire afin de mesurer l'apport calorique, les courbes d'excursion glycémique ainsi que la sensibilité et la sécrétion d'insuline. Nous avons un groupe DT2 pairé à des sujets normo glycémiques (NG). Dans une autre étude effectuée parallèlement, un autre groupe de DT2 a subi le même repas test avant et après une restriction calorique identique à celle mesurée en post-opératoire. Ce même groupe était aussi en post opératoire.

Les résultats ont démontrés une amélioration du HOMA-IR chez les DT2 au jour 3 post DBP ainsi qu'après la restriction calorique. L'index de disposition (ID) s'améliore rapidement chez les DT2 autant après la DBP qu'après la restriction calorique. L'ID était plus haut chez les NG et ne changeait pas suivant la DBP. Les changements du glucagon like peptide-1, du gastric inhibitory peptide, du peptide tyrosine tyrosine, la ghrelin et du polypeptide pancréatique n'étaient pas associés avec la variation de l'ID observé chez les participant

Il s'est avéré que l'amélioration de la résistance à l'insuline et de la fonction des cellules β sont similaires après trois jours de restriction calorique comparativement avec la DBP; et ce indépendamment des changements au niveau des incrétines. La restriction calorique est donc un mécanisme majeur dans la résolution du DT2 après la DBP. Mon mémoire fournit les bases physiologiques et cliniques afin de mieux comprendre ces mécanismes.

FORTIDUDINE VINCIMUS

Sir Ernest H.Shackleton

Table des matières

	Pages
Introduction	1
1. L'obésité	1
1.1. Épidémiologie.....	1
1.1.1 Classification et calcul du risque associé à l'obésité.....	2
1.1.2 Coûts de santé attribuables à l'obésité.....	5
1.2. Étiologie de l'obésité.....	7
1.2.1 Les influences biologiques	7
1.2.2 Les influences environnementales.....	10
1.2.3 Les influences comportementales.....	11
1.3. Caractéristiques physiologiques de l'obésité et ses principales comorbidités.....	12
1.3.1 Obésité et comorbidités « mécaniques »	12
1.3.2 Obésité et comorbidités psychologiques	13
1.3.3 Obésité, dyslipidémies et distribution du tissu adipeux	14
1.3.4 Obésité et dysfonction hormonale	16
1.3.4.1 Tissu adipeux.....	16
1.3.4.2 Dysfonction gastro-intestinale.....	17
2. Le diabète de type 2.....	19
2.1. La prévalence.....	19
2.2. Régulation de l'homéostasie du glucose	20
2.3. Physiopathologie du diabète de type 2	22
2.3.1 La lipotoxicité.....	23
2.3.2 Implication des incrétines.....	25
2.3.3 Interrelation entre l'obésité et le diabète de type 2.....	28
3. La chirurgie bariatrique comme traitement de l'obésité et du diabète de type 2...29	29
3.1. La bande gastrique (BG)	34
3.2. La gastrectomie verticale :.....	35
3.3. La dérivation gastrique avec roux en Y (DGRY).....	36
3.4. La dérivation biliopancréatique.....	38
4. Les mécanismes possiblement impliqués dans la résolution précoce du diabète de type 2 après une chirurgie bariatrique.....	41
4.1. Implication des incrétines et d'autres hormones gastro-intestinales	42
4.1.1 Chirurgie bariatrique et autres hormones gastro-intestinales non incrétines.....	47
4.2. Implication de la restriction calorique sévère.....	49
4.3. Renversement de la lipotoxicité	50
Article.....	54
Hypothèses et objectifs :.....	54
Discussion	83
Conclusion.....	92
Remerciements	94
Liste des références	95

Liste des tableaux

	Pages
Tableau 1 Classification de l’obésité.....	2
Tableau 2 Caractéristiques du GIP et du GLP-1	28

Liste des figures

	Pages
Figure 1 Schéma anatomique de la bande gastrique .	34
Figure 2 Schéma de la Gastrectomie verticale.	36
Figure 3 Schéma anatomique de la dérivation gastrique.	37
Figure 4 Schéma anatomique de la dérivation biliopancréatique	39
Figure 5 Schéma anatomique de la dérivation biliopancréatique avec commutation duodénale	39
Figure 6 Schéma anatomique de la transposition iléale.	44
Figure 7 Schéma anatomique de la dérivation duodéno-jéjunale.	46
Figure 8 Schéma anatomique de la manche endoluminale.	46

Liste des abréviations

IMC	Indice de masse corporelle
DT2	Diabète de type 2
DI	<i>Disposition Index</i> (Index de disposition)
OMS	Organisation mondiale de la santé
AP	Activité physique
RI	Résistance à l'insuline
AG	Acides gras
DAG	Diacylglycérol
DGRY	Dérivation gastrique avec roux en Y
DBP	Dérivation biliopancréatique
TAV	Tissus adipeux viscéraux
DBP/CD	Dérivation biliopancréatique avec commutation duodénale
BG	Bande gastrique
MCAS	Maladie cardiaque athérosclérotique
MVAS	Maladie vasculaire athérosclérotique
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
PYY	Peptide tyrosine tyrosine

Introduction

1. L'obésité

1.1. Épidémiologie

Depuis les 30 dernières années, l'incidence du surplus de poids croît de manière alarmante et la tendance semblent prédire qu'elle continuera d'augmenter. À l'échelle mondiale, 1,5 milliard d'individus avaient une surcharge pondérale en 2008. De ce nombre, 500 millions étaient obèses (Hauner, Köster et Ferber, 1996; Low, Chin et Deurenberg-Yap, 2009). Actuellement, au Canada, 65 % de la population a un surplus de poids et, de celle-ci 24,1 % est obèse. Tandis que nos voisins américains atteignent un sommet avec 34,4 % de personnes obèses (Katzmarzyk et Janssen, 2004; Shields, Carroll et Ogden, 2011). Il semble qu'un plus grand nombre de femmes comparativement aux hommes soient obèses (36,2 % vs 32,6 %) (Hauner et al., 1996; Katzmarzyk et Janssen, 2004; Low et al., 2009; Shields et al., 2011). Par contre, cette différence ne semble pas présente au Canada. Elle est même inversée (23,9 % vs 24,3 %) (D. E. Brown, Hampson, Dubanoski, Murai et Hillier, 2009; Shields et al., 2011). Par ailleurs, les femmes sont plus enclines à développer de l'obésité sévère (6,9 % vs 2,8 %) (Ravussin, Valencia, Esparza, Bennett et Schulz, 1994; Shields et al., 2011).

Toutefois, quelques études démontrent que le surplus de poids et l'obésité tendent à atteindre un plateau (D. E. Brown et al., 2009; D. M. Nguyen et El-Serag, 2010; Ravussin et al., 1994; Shields et al., 2011); il y aurait même une régression dans certains pays (D. E. Brown et al., 2009; D. M. Nguyen et El-Serag, 2010). Il faut par contre rester prudent face à ces affirmations car la stratification de l'obésité nous empêche de déterminer précisément l'évolution des différentes classes à l'intérieur de ce groupe. À ce sujet, le nombre de personnes atteintes d'obésité sévère a augmenté de manière exponentielle depuis les 25 dernières années. L'obésité de classe III a quadruplé et l'obésité de classe IV a quintuplé comparativement aux classes I et II; lesquelles ont doublé (Ravussin et al., 1994; Sturm, 2003). Le système de santé se

retrouve donc avec de plus en plus de patients atteints d’obésité sévère, ce qui entraîne des complications autant pour les patients que pour le système de santé (Anis et al., 2010; D. E. Brown et al., 2009; D. M. Nguyen et El-Serag, 2010; Ravussin et al., 1994; Sturm, 2003). À la lumière de ces statistiques et selon l’organisme mondial de la santé (OMS), le surplus de poids serait le facteur de risque modifiable le plus prévalent.

1.1.1 Classification et calcul du risque associé à l’obésité

L’indice de masse corporel (IMC) est couramment utilisé en clinique et en recherche afin de classifier le poids corporel(Després et Lemieux, 2006; Jensen et al., 2014). Il se calcule en divisant le poids en kilogramme par la taille en mètre au carré [IMC = poids (kg) / taille² (m)]. Cependant, l’IMC présente certaines lacunes. Premièrement, il ne tient pas compte de la composition corporelle. Plus spécifiquement, il ne permet pas de discriminer la masse maigre et la masse grasse, ainsi que de la distribution du tissu adipeux. De surcroît, l’IMC comporte également des variations ethniques. Par exemple, les chinois et les indiens ont un pourcentage de tissu adipeux plus grand pour un même IMC (Després et Lemieux, 2006; Jensen et al., 2014; Poirier et al., 2009; Pouliot et al., 1992; WHO, 2004), leur seuil d’obésité s’en trouve abaissé à $\geq 27.5 \text{ kg/m}^2$ (Siram et Yanagisawa, 2010; WHO, 2004).

IMC (kg/m²)	Classes
$\geq 25 \leq 30$	Embonpoint
$\geq 30 \leq 35$	Obésité classe I
$\geq 35 \leq 40$	Obésité classe II
$\geq 40 \leq 50$	Obésité classe III
$\geq 50 \leq 60$	Obésité classe IV
≥ 60	Obésité classe V

Tableau 1 Classification de l’obésité (Poirier et al., 2009; Pouliot et al., 1992)

Cette tendance à vouloir caractériser le poids corporel est attribuable au fait que l’accumulation de tissu adipeux en excès entraîne des désordres métaboliques associés au développement de plusieurs comorbidités ainsi qu’à une augmentation de la mortalité (Drenick, Bale, Seltzer et Johnson, 1980; P. W. F. Wilson, D’Agostino, Sullivan, Parise et Kannel, 2002; Yabe et Seino, 2011). Parmi celles-ci, nous pouvons compter les maladies cardiovasculaires (hypertension, infarctus, AVC), le DT2, les

dyslipidémies, certains cancers (œsophage, colon, rectum, seins, pancréas, thyroïde, reins, endomètre, vésicule biliaire) ainsi que l'apnée du sommeil pour ne nommer que celles-ci. Des données de la *Nurses' Health Study* ont démontrées que le risque de développer le DT2 sur une période de dix ans était près de vingt fois plus élevé chez les individus avec un $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ comparativement à ceux qui avaient un IMC entre 18.5 et 24.9 kg/m^2 (Field et al., 2001; Kotidis et al., 2006). Il existe toutefois une hétérogénéité dans les phénotypes d'obésité, en particulier lorsque l'on traite de la distribution du tissu adipeux. Par exemple, l'accumulation de tissu adipeux concentrée au niveau abdominal s'avère être un élément prédominant dans le développement du risque cardiométabolique (admin, 2009; Drenick et al., 1980; Field et al., 2001; Kotidis et al., 2006; Siram et Yanagisawa, 2010; WHO, 2004; P. W. F. Wilson et al., 2002; Yabe et Seino, 2011; Zamboni et al., 1994).

Afin de préciser le risque associé au surplus de poids, d'autres méthodes ou outils ont été développés. Parmi ceux-ci, le calcul du tour de taille ainsi que le ratio taille/hanche permettent de déterminer la distribution centrale de l'obésité et le risque potentiel de développer des comorbidités tel que le DT2 (Bray et al., 2008; Vilsbøll et Holst, 2004). Cependant, comme l'IMC ces mesures doivent être utilisées chez des individus chez qui nous voulons caractériser la distribution du tissu adipeux. Par exemple, les mannequins ont un ratio taille hanche élevé sans avoir nécessairement de risque de développer des comorbidités. Ce sont des outils simples qui peuvent être utilisés cliniquement afin de mesurer cet aspect de la composition corporelle. Les tours de taille considérés à risque pour les hommes et les femmes caucasiens nord-américains se chiffrent respectivement à 102 et à 88 cm. Le ratio taille/hanche dit à risque, se situe à 0,9 pour les hommes et à 0,85 pour les femmes. Certains proposent de conjuguer ces mesures anthropométriques relatives à la composition corporelle avec les valeurs de lipides sanguins (cholestérols, HDL, LDL, triglycérides), l'hyperglycémie ainsi que d'autres marqueurs sanguins afin d'estimer les risques associés à l'obésité (Arsenault, Lemieux et Després, 2010; Fetner, McGinty, Russell et Pi-Sunyer, 2005). La description du syndrome métabolique s'avère être un outil valide utilisé fréquemment en clinique pour déterminer le risque de développer le DT2 ou une maladie cardiovasculaire, les éléments suivants y sont inclus (tension

artérielle, tour de taille, HDL-chol, hyperglycémie à jeun, triglycérides) (Arsenault et al., 2010; Bray et al., 2008; Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001; Fetner et al., 2005; Vilsbøll et Holst, 2004). D'autres méthodes ont été proposées afin de déterminer de façon plus précise le risque cardiométabolique (Després et Lemieux, 2006; Kalra, Dube, Pu, Xu et Horvath, 1999).

Par ailleurs, d'autres outils nous permettent de déterminer plus précisément la composition corporelle. Tout d'abord, la bio-impédance électrique est utilisée tant dans des contextes cliniques que de recherches (Ellis, Bell, Chertow, Chumlea et Knox, 1999; le Roux et al., 2007). Cependant, ce ne sont pas tous les modèles qui ont été validés. Il faut donc s'en assurer, surtout avec une population obèse. Elle fonctionne grâce à un faible courant électrique qui parcourt le corps afin de déterminer le pourcentage de masse maigre et de masse grasse. La conductivité est proportionnelle à la quantité d'eau corporelle ainsi qu'à la quantité de masse maigre. Ceci dit, elle peut être affectée par l'hydratation du patient, la température, les volumes liquidiens intra- et extracellulaires ainsi que par la grandeur du patient (Després et Lemieux, 2006; Ellis et al., 1999; Kalra et al., 1999; le Roux et al., 2007). De plus, chez les obèses, la quantité de masse grasse a parfois tendance à être sous-estimée. Malgré ces imperfections, c'est une méthode simple, peu coûteuse et reproductible, ce qui en fait une méthode de mesure intéressante. Il faut toutefois garder en tête ces lacunes potentielles (Ellis et al., 1999; Villanueva-Peñacarrillo et al., 2011). Une autre méthode est l'absorptiométrie à rayons X en double énergie (*Dual-Energy X-ray Absorptiometry*; DXA); laquelle mesure avec exactitude la composition corporelle et la distribution du tissu adipeux. C'est une technique simple autant pour les intervenants que pour les patients et bien validé (Albanese, Diessel et Genant, 2003; Cummings, 2009). Initialement, certains défis logistiques pouvait survenir avec des patients ayant une obésité sévère (Albanese et al., 2003; Cummings, 2009; Ellis et al., 1999; Tataranni et Ravussin, 1995; Villanueva-Peñacarrillo et al., 2011). Cependant le IDXA permet de pallier ce problème, cette technologie permet d'accommoder les patients obèses et ainsi mesurer de façon précise leur composition corporelle (Boron et Boulpaep, 2008; Rothney, Brychta,

Schaefer, Chen et Skarulis, 2009). Cette méthode s'avère aussi précise que les méthodes d'analyses plus poussées tel que le CT-Scan et peut être utiliser pour calculer le risque cardiométabolique (Jameson, 2013; Karelis et al., 2012). En dernier lieu, la tomodensitométrie (*CT Scan*) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) nous permettent de mesurer avec exactitude la quantité et la distribution des tissus adipeux et musculaires (Boron et Boulpaep, 2008; Bray et al., 2008; Jameson, 2013; Karelis et al., 2012; Rothney et al., 2009). Même si le *CT Scan* ou l'IRM sont des outils de mesures très précis, rien ne justifie leur utilisation afin de prédire le risque de développer le DT2 ou autres maladies métaboliques (Boron et Boulpaep, 2008; Bray et al., 2008). Leur emploi est donc restreint à des contextes de recherche, de plus les patients atteints d'obésité sévère ont un accès restreint à ce type d'imagerie.

1.1.2 Coûts de santé attribuables à l'obésité

En premier lieu, il faut définir les trois différents types de coûts attribuables à l'obésité. Il y a les coûts directs, indirects et les coûts intangibles. Il est parfois difficile de déterminer de façon exacte les coûts engendrés par les multiples comorbidités spécifiquement associées (Jameson, 2013; Katzmarzyk et Janssen, 2004). Aussi, il est parfois ardu d'associer ces morbidités seulement à l'obésité. Par contre, des estimations peuvent être faites afin de dresser un portrait général du « poids » économique de l'obésité pour le système de santé.

Premièrement, en ce qui a trait aux coûts directs, il est clairement établi que l'obésité est associée à un plus grand nombre de consultations/prescriptions médicales ainsi qu'à une plus grande utilisation générale des soins de santé (Hauner et al., 1996; Katzmarzyk et Janssen, 2004). Selon une autre étude, une augmentation de l'IMC, indépendamment des facteurs socioéconomiques, induit une majoration des coûts de santé (Boron et Boulpaep, 2008; Jameson, 2013; Lengerke, John, MielckKORA Study Group, 2010). Cette constatation s'avère encore plus importante pour les classes d'obésité $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ (Brassard et al., 2008; Lengerke et al., 2010). En 1995, les coûts directs associés à l'obésité se chiffraient à 70 milliards de dollars aux États-Unis. Cette somme représentait 7 % du budget de santé américain (Colditz, 1999; Jameson, 2013). Au Canada en 2006, le fardeau économique du surplus de

poids et de l'obésité était estimé à 7.1 milliards de dollars (soit 3,9 milliard en coûts directs et 3,2 milliards en coûts indirects); (Anis et al., 2010; Brassard et al., 2008; Colditz, 1999; Jameson, 2013; Lengerke et al., 2010). Avec l'augmentation constante de l'obésité et le vieillissement de la population, les coûts de santé continueront de progresser. Comme le démontre cette étude canadienne publiée en 2006, le fardeau économique de l'obésité était évalué à 4,1 % du budget annuel de la santé (Anis et al., 2010; Boron et Boulpaep, 2008) comparativement à 2,3 % en 2001 (Imamura et Maeda, 2011; Katzmarzyk et Janssen, 2004). Ceci équivaut à une augmentation de 4,4 milliard de dollars en 5 ans; laquelle est attribuable à l'inclusion d'un plus grand nombre de comorbidités et à la progression constante des classes d'obésité sévères (Anis et al., 2010; Gao et al., 2007).

Parmi les coûts de santé indirects, on peut compter l'absentéisme, le présentéisme, le retrait prématuré du travail, l'augmentation des congés de maladie ainsi que le manque de productivité en lien avec les difficultés mécaniques, physiologiques et psychologiques occasionnées par l'obésité (Janssen, 2013; Villanueva-Peñacarrillo et al., 2011). Cette partie du fardeau économique représente toujours des coûts plus importants que les coûts de santé directs eux-mêmes (Anis et al., 2010; Gao et al., 2007; Janssen, 2013; Villanueva-Peñacarrillo et al., 2011). Finalement, il ne faut pas négliger les coûts intangibles tels le prix des régimes alimentaires, du transport adapté ainsi que les coûts associés à la perte d'autonomie et à la diminution de la qualité de vie qui sont pris en charge par l'individu (Katzmarzyk et Janssen, 2004; Tseng, Boylan, Jarboe, Usdin et Wolfe, 1996).

De plus en plus de comorbidités sont associées avec l'obésité, ce qui risque de faire augmenter les coûts relatifs au système de santé. Il est donc important de tenter de trouver des solutions pour freiner l'augmentation de l'obésité et, ainsi, de diminuer les coûts de santé directs, d'améliorer la productivité et l'efficacité des travailleurs, tout en améliorant leur qualité de vie.

1.2. Étiologie de l'obésité

Pourquoi l'obésité est-elle si prévalente depuis les dernières décennies? Dans ce contexte, il est important de comprendre les raisons intrinsèques et extrinsèques qui poussent l'homme à accumuler ce surplus de tissu adipeux afin de pouvoir mieux traiter les problèmes liés à l'obésité. La réponse n'est peut-être pas aussi simple que l'on pourrait l'imaginer. Cela va bien au-delà du principe de déséquilibre énergétique même si cela restera toujours à la base de l'étiologie. Vous comprendrez la subtilité de cette dernière affirmation dans les prochains chapitres.

1.2.1 Les influences biologiques

L'humain serait-il prédisposé génétiquement à développer l'obésité ? Une hypothèse voudrait que les individus qui ont survécu à l'évolution sont ceux qui étaient les mieux outillés pour survivre à la famine (Chakravarthy et Booth, 2004; Holst, Gromada et Nauck, 1997). Cependant, il existe d'autres théories pour expliquer l'évolution humaine (Walley et al, 2009). En d'autres mots, ceux qui avaient le plus de facilité à emmagasiner du tissu adipeux avaient un avantage dans le processus de sélection naturelle. L'humain aurait donc cette prédisposition génétique à stocker et à accumuler du tissu adipeux (Neel, s.d.). Cette explication rejoint l'hypothèse du métabolisme économe (*thrifty genes*) qui s'explique par la résistance de l'humain à perdre du poids comparativement à sa facilité à accumuler des kilogrammes (Chakravarthy et Booth, 2004; Holst et al., 1997; Katzmarzyk et Janssen, 2004; Neel, s.d.; Tseng et al., 1996).

Par exemple, un de ces mécanismes serait la diminution du métabolisme de base généralement associée à la perte de poids (Leibel, Rosenbaum et Hirsch, 1995; Yusuf et al., 2011) et ce même si la masse maigre est préservée (Johannsen et al., 2012; Martin, 2004). Ceci dit, une perte de poids subséquente ou seulement le maintien du poids peuvent s'avérer difficile lorsque le métabolisme de base est diminué. Selon cette hypothèse, les particularités du métabolisme ont été, à une époque, très bénéfiques pour l'être humain lorsque les périodes d'abondance et de famine se succédaient. Cependant, avec un mode de vie sédentaire ainsi qu'avec une propension à la surconsommation alimentaire, l'efficacité métabolique accompagnée

de la facilité à emmagasiner du tissu adipeux se révèlent délétères pour la santé métabolique des individus.

Plusieurs évidences mènent à croire que la génétique serait impliquée dans les différents phénotypes d'obésité. Les études menées auprès de jumeaux et de personnes adoptées suggèrent que de 64 à 84 % des variations interindividuelles en ce qui a trait à l'accumulation et à la distribution du tissu adipeux auraient une composante héréditaire (Bouchard et Tremblay, 1997; Johannsen et al., 2012; Leibel et al., 1995; Martin, 2004; Stunkard, Foch et Hrubec, 1986; Yusuf et al., 2011). Selon une autre étude de jumeaux, l'impact de la génétique serait le facteur le plus important afin de prédire l'index de masse corporel comparativement à l'environnement qui n'aurait pas ou peu d'impact. (Sjöström et al., 2007; Stunkard, Harris, Pedersen et McClearn, 1990). Toutefois, le rôle exact de la génétique n'est pas clairement établi. Les études de grande envergure qui s'effectuent sur le génome humain (Genome wide association) nous permettront de mieux identifier les différents gènes associés avec l'obésité. Ce sujet pourrait à lui seul faire l'objet d'un mémoire, je ciblerai donc les points majeurs suivant. À ce jour, 32 loci différents sont associés avec un IMC élevé (Sjöström, 2013; Speliotes et al., 2010). La majorité de ceux-ci sont situés à proximité de gènes responsables de la régulation de l'appétit et de la balance énergétique. Parmi les principaux gènes associés avec l'obésité, on retrouve le gène FTO ainsi que le gène MC4R (Sjöström, 2013; Sjöström et al., 2007; Speliotes et al., 2010; Stunkard et al., 1990; K. Wang et al., 2011). Plusieurs variantes génétiques ont été découvertes sur le gène FTO qui est associé à une augmentation de l'IMC de + 0,4 kg/m² pour chaque allèle à risque présent sur celui-ci (Hinney, Vogel et Hebebrand, 2010; Sieber et al., 2014). De plus, le gène FTO a été étudié sur de plus petites cohortes (520 cas et 540 témoins) constituées d'obèses sévères, en utilisant des techniques de gènes candidats où les 500 synpes les plus fréquents ont été génotypés. Les résultats ont démontré une forte association entre les patients avec ce phénotype extrême : le rapport de cote (*odds ratio*) était à 1,6 pour le gène FTO et à 1,3 pour le gène MC4R (L. Rawlins, Rawlins, Brown et Schumacher, 2013; K. Wang et al., 2011); ce qui est similaire aux résultats obtenus dans des études de génotypage

comptant près de 250 000 patients. L'atteinte d'un degré de signification avec une cohorte modeste démontre que ces deux gènes ont certainement un impact significatif sur le développement de l'obésité sévère. De ce fait, les connaissances sur le génome nous permettent, à ce jour, d'affirmer que l'obésité est une maladie polygénique (Hinney et al., 2010; L. Rawlins et al., 2013; Sieber et al., 2014; K. Wang et al., 2011). Par contre, il est difficile de déterminer le véritable impact des gènes sur le phénotype. Selon certains, ceux-ci expliqueraient seulement 1,39 % de l'IMC et 0,16 % de la distribution du tissu adipeux (Laferrère, Heshka, Wang et Khan, 2007; K. Wang et al., 2011). L'amélioration des connaissances génétiques nous permettra peut-être un jour de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques afin de contrer l'obésité.

Cependant, certaines mutations monogéniques sont observées chez l'humain et mènent inévitablement au développement de l'obésité sévère. Parmi les plus connues, on note les mutations du MC4R qui touchent 6 % des obèses sévères (Cummings, Overduin, Foster-Schubert et Carlson, 2007; Santini et al., 2009). Ce récepteur est responsable d'induire la satiété par le biais de l' α -MSH; lequel est sécrété à la suite de la prise d'un repas. On retrouve aussi des mutations au niveau des patrons de sécrétion de la leptine ainsi qu'au niveau de son récepteur (Cummings et al., 2007; Dubern et Clement, 2012; Laferrère et al., 2007; Santini et al., 2009; K. Wang et al., 2011). Les patients avec une déficience en leptine se caractérisent par une obésité précoce associée avec une hyperphagie, un hypogonadisme hypogonadotrophique ainsi qu'une dysfonction au niveau de lymphocytes T qui les prédisposent aux infections (Dubern et Clement, 2012; Rubino, Schauer, Kaplan et Cummings, 2010). De plus, il semble y avoir des dysfonctions au niveau du système nerveux sympathique (Dubern et Clement, 2012; Thomas et Schauer, 2010). Des injections quotidiennes de leptines peuvent s'avérer bénéfique pour ces patients (Dubern et Clement, 2012; Rubino et al., 2010; Thomas et Schauer, 2010). Dans le même spectre, certains individus ont une déficience, non dans la sécrétion, mais bien au niveau de leur récepteur à la leptine (Dubern et Clement, 2012; Geloneze et al., 2012). Ces désordres métaboliques sont de rares syndromes génétiques décrits auprès de quelques familles (Alam, Van der Schueren et Ahren, 2011; Dubern et Clement,

2012). De plus, quelques mutations spontanées ont été décrites (Alam et al., 2011; Dubern et Clement, 2012; Geloneze et al., 2012). Certains syndromes sont aussi associés avec l'obésité sévère (Carpentier, 2008a; Dubern et Clement, 2012), le *Prader Willy* en est un excellent exemple (Després et Lemieux, 2006; Goldstone, 2004). Dans ce cas, l'obésité est induite par une hypersécrétion de ghréline; laquelle est une hormone orexigénique (qui stimule l'appétit) (Carpentier, 2008a; Després et Lemieux, 2006; Dubern et Clement, 2012; Goldstone, 2004). Ces types d'obésités sont souvent accompagnés de retards mentaux et sont habituellement très difficiles à traiter (Goldstone, 2004; Umeda et al., 2011).

1.2.2 Les influences environnementales

L'augmentation de la prévalence de l'obésité depuis les 30 dernières années suggère certainement des changements en ce qui concerne les facteurs environnementaux. Parmi les plus importants, on note l'augmentation de l'accessibilité à des aliments à haute densité énergétique (Chaput, Klingenberg, Astrup et Sjödén, 2011; Kashyap et al., 2003) ainsi que la diminution des niveaux d'AP compensée par des activités sédentaires (Chaput et al., 2011; Goldstone, 2004; Kashyap et al., 2003; Umeda et al., 2011). De plus, la télévision, l'ordinateur, les jeux vidéo ainsi que le travail cognitif seraient associés avec une surconsommation alimentaire (Brassard et al., 2008; Chaput et al., 2011).

Il convient aussi de préciser que l'environnement est un facteur influençant le développement de l'obésité, en particulier chez les individus ayant une prédisposition génétique (D. E. Brown et al., 2009; Ravussin et al., 1994). Comme plusieurs individus semblent posséder cette susceptibilité, la présence d'un environnement que l'on pourrait qualifier d'obésogène induit inévitablement un gain de poids (D. E. Brown et al., 2009; Ravussin et al., 1994). Comme preuve, certains peuples qui ont une faible prédisposition à développer l'obésité tels que les Chinois ou les Indiens, n'y échappent malheureusement pas lorsqu'ils s'établissent dans un contexte social propice au développement de l'obésité (Bradley, Magkos et Klein, 2012b; D. E. Brown et al., 2009). Une étude très intéressante effectuée auprès des Indiens Pimas illustre bien ce phénomène. Ils ont comparé un groupe d'indiens Pimas qui vivait

selon les coutumes ancestrales (Mexique) avec un groupe de Pimas vivant dans un environnement obésogène (Arizona) (Geloneze et al., 2012; Ravussin et al., 1994). Les Pimas de l'Arizona avait un IMC beaucoup plus élevé (33.4 vs 24.9 kg/m²). La prévalence de du DT2 était aussi plus prévalente dans ce groupe autant chez les hommes que chez les femmes (54 % vs 6 % et 37 % vs 11 %) respectivement (Bradley, Magkos et Klein, 2012b; D. E. Brown et al., 2009; Geloneze et al., 2012; Ravussin et al., 1994). Ceci démontre bien l'impact de l'environnement sur le développement de l'obésité et de ses comorbidités tel que le DT2.

1.2.3 Les influences comportementales

Le comportement est un amalgame complexe de facteurs biopsychosociaux. La prise alimentaire est gérée, tout d'abord, par des facteurs hormonaux (homéostasiques) qui nous donnent des indices quant au moment et à la quantité de nourriture que l'on doit consommer (L. M. Beckman, Beckman et Earthman, 2010; Kalra et al., 1999; Kashyap et al., 2003). La ghréline est la seule hormone qui stimule l'appétit (Scerif, Goldstone et Korbonits, 2011). Plusieurs hormones, en contrepartie, sont responsables de la satiété, parmi les plus importantes on retrouve la leptine, le GLP-1, la CCK et le PYY (Kalra et al., 1999). Ces hormones produisent des effets centraux, plus précisément dans les noyaux arqués et ventraux médians de l'hypothalamus, afin de moduler la prise alimentaire (Kalra et al., 1999). Par contre, leurs signaux sont souvent influencés par d'autres facteurs d'ordres émotionnels et culturels (Kopelman, Caterson et Dietz, 2009).

À ce sujet, nous savons qu'il existe des connexions nerveuses entre les structures cérébrales responsables des émotions et celles responsables de la prise alimentaire dans l'hypothalamus (Kopelman *et al.*, 2009). L'hédonisme relié à l'alimentation prend en compte les stimuli visuels, olfactifs et gustatifs et est géré principalement par le système limbique ainsi que le noyau accumbens (Kopelman *et al.*, 2009).

En ce qui a trait au volet culturel, dans la majorité des sociétés, la nourriture rassemble. Lors des fêtes, les repas sont des événements sociaux qui représentent le

partage, la fraternité et l'amour. La nourriture est non seulement essentielle à la vie, mais est aussi étroitement liée au plaisir (Martin, 2004). L'expression « les plaisirs charnels de la table » décrit bien cette relation d'extase qui peut se développer autour d'un repas. La nourriture est aussi un puissant facteur de récompenses (Martin, 2004). Il est clairement établi que la dépendance à la nourriture est similaire à celle relative à la drogue et à l'alcool (Gearhardt, Yokum, Orr et Stice, 2011). Les mêmes régions cérébrales semblent être impliquées, soit l'amygdale, le cortex préfrontal ainsi que le noyau codé (Gearhardt et al., 2011). À cet effet, le DSM-IV-TR (livre de référence pour toutes les maladies psychiatriques) reconnaît l'hyperphagie (*binge eating*) comme une maladie psychiatrique en soi, et ce, selon plusieurs critères bien précis. Par contre, peu d'obèses possèdent tous les critères essentiels au diagnostic (Martin, 2004). Toutefois, près de 30 % possèdent cette tendance à la compulsivité alimentaire (Martin, 2004). Sans être un problème psychiatrique, plusieurs aspects relatifs à la psychologie de l'obèse peuvent moduler la prise alimentaire (Martin, 2004). Parmi les plus importants, on note le stress, l'anxiété, le manque de sommeil ainsi que la douleur (Martin, 2004).

1.3. Caractéristiques physiologiques de l'obésité et ses principales comorbidités.

1.3.1 Obésité et comorbidités « mécaniques »

Plus l'IMC augmente, plus les individus sont à risque de développer des problèmes d'ordre mécanique (Yusuf et al., 2011). Il est donc très fréquent de voir apparaître chez ces patients des blessures musculosquelettiques (Yusuf et al., 2011). Une arthrose précoce peut apparaître dans les membres inférieurs au niveau des hanches, des genoux et des chevilles (Yusuf *et al.*, 2011). Cette situation induit inévitablement de la douleur ainsi qu'une diminution des niveaux de la pratique d'AP (Brosseau et al., 2011), ce qui peut contribuer au développement d'un plus grand surplus de poids. De plus, on observe en lien entre les maux de dos et l'obésité et ceci semble être multifactoriel : comportementale, incapacité fonctionnelle ainsi que l'état de santé générale du patient (Sabharwal et Root, 2012).

De plus, la surcharge pondérale au niveau du thorax provoque une compression mécanique des voies respiratoires. Ceci peut occasionner des problèmes respiratoires (Buchwald et al., 2004). Le plus fréquent, qui touche près de 50 % des obèses morbides, est le syndrome d'apnée hypopnée du sommeil (Dixon et Clerisme-Beaty, 2012). Ce problème se traduit par des ronflements, des épisodes d'arrêts respiratoires nocturnes, de la somnolence diurne, une perte de concentration ainsi qu'une diminution de la performance cognitive (Dixon et Clerisme-Beaty, 2012). Des études démontrent aussi une relation entre ce syndrome et l'hypertension artérielle (Wolk, Shamsuzzaman et Somers, 2003) et le syndrome métabolique (Alea et Banzon, 2014). De manière moins fréquente, le syndrome d'hypoventilation associé à l'obésité est beaucoup plus pathologique, car il induit une hypercapnie chronique et une augmentation du travail pulmonaire (Dixon et Clerisme-Beaty, 2012). Ces changements au niveau de la physiologie respiratoire risquent d'induire à long terme une hypertension pulmonaire ainsi qu'une insuffisance cardiaque droite qui peut mener à la mort (Buchwald, Cowan et Pories, 2007).

1.3.2 Obésité et comorbidités psychologiques

L'obésité, particulièrement si elle est sévère, induit inévitablement des réactions sociales, telles que l'indignation, la stigmatisation et, parfois même, le rejet (Keddie, 2011). Ceci favorise le développement de l'anxiété, lequel peut progresser vers la dépression; et ce plus particulièrement chez les femmes avec un IMC ≥ 40 kg/m² (Keddie, 2011).

Selon l'OMS, la santé se définit comme étant « un état complet de bien-être physique et social et non seulement l'absence de maladie ou d'infirmité » (Kronenfeld, 2002). Le bien-être social ou la qualité de vie sont souvent altérés chez les patients obèses (Jepsen, Aadland, Andersen et Natvig, 2013). La qualité de vie se caractérise en partie par l'autonomie, la capacité de se déplacer, les relations sociales et sexuelles satisfaisantes ainsi que par un sentiment de bien-être qui passe inévitablement par une image de soi positive (Witherspoon, Latta, Wang et Black, 2013). L'obésité est donc un facteur de risque potentiel au développement des symptômes dépressifs (Sanchez-Villegas et al., 2013). D'un autre côté, la dépression

ou des symptômes dépressifs peuvent mener aussi au développement de l'obésité par le biais de comportements de négligence envers la nourriture, l'AP et l'hygiène corporelle (Daniali, Azadbakht et Mostafavi, 2013). L'élément déclencheur est sans contredit variable selon les individus. En conclusion, l'aspect psychologique doit être pris en compte lors du choix thérapeutique (J. Ogden, 2011). Une intervention efficace induit une amélioration de la confiance en soi, de l'image corporelle ainsi qu'un sentiment de fierté et d'accomplissement.

1.3.3 Obésité, dyslipidémies et distribution du tissu adipeux

Plusieurs formes de dyslipidémies sont associées avec l'obésité (J. Wang et al., 2013). De 40 à 50 % des individus avec un IMC ≥ 30 kg/m² présentent une altération de leurs paramètres lipidiques (Buchwald *et al.*, 2007). Par exemple, chaque augmentation de 10 % du poids corporel induit une augmentation moyenne du cholestérol plasmatique de 0,3 mmol/L (Buchwald et al., 2007). Les patients risquent aussi d'avoir des LDL-chol élevées, des HDL-chol réduits ainsi qu'une hypertriglycéridémie (Buchwald *et al.*, 2007). Ce profil lipidique est hautement corrélé avec plusieurs comorbidités dont les maladies cardiaques athérosclérotiques (LaRosa, Hunninghake, Bush et Criqui, 1990) ainsi que le DT2 (Betteridge, 2011; Chahil et Ginsberg, 2006; Eckel, 2008).

En outre, l'altération du profil lipidique est aussi en corrélation avec l'accumulation de tissus adipeux viscéral et abdominal (Pascot *et al.*, 2001; Pouliot *et al.*, 1992), lequel qui s'avère être le type d'obésité le plus délétère pour la santé métabolique (Kissebah, VYDELINGUM et MURRAY, 1982; VAGUE, 1956).

L'obésité viscérale est associée avec une hydrolyse plus grande des triglycérides intra-cellulaires des tissus adipeux viscéraux, ce qui augmente les acides gras (AG) non estérifiés au niveau de la veine porte (Westphal, 2008). Ce surplus d'AG favorise le développement de la stéatose hépatique (Larter, Chitturi, Heydet et Farrell, 2010) et de la résistance à l'insuline (RI) au niveau du foie (Kahn, Hull et Utzschneider, 2006). Ces phénomènes perturbent l'homéostasie des lipides sanguins (Carpentier, 2008a), compte tenu que le foie est l'organe qui contrôle la libération des lipoprotéines dans la circulation sanguine. De plus, une alimentation riche en lipides, particulièrement en cholestérol et en acides gras, contribue inévitablement à la dysrégulation du métabolisme lipidique (Carpentier, 2008a).

La physiologie du TAV induit également une augmentation des cytokines pro-inflammatoires telles que la protéine C réactive, l'interleukine (IL-6) et le tumor necrosis factor (TNF- α) (Kopelman *et al.*, 2009; Lemieux *et al.*, 2001); favorisant le maintien d'un état inflammatoire (Kopelman *et al.*, 2009). Un état prothrombotique, qui s'explique par une augmentation de certains facteurs de coagulation comme le fibrinogène, le facteur de von Willebrand, le facteur VIII et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène, est aussi associé avec l'obésité viscérale (Mertens et Gaal, 2002).

Les changements dans l'homéostasie des lipides constituent une partie importante des problèmes induits par l'obésité, et ce, surtout si l'accumulation de tissus adipeux se produit au niveau viscéral (Després et Lemieux, 2006). Les interventions doivent donc viser à améliorer ce profil lipidique : cela passe principalement par la réduction de la graisse viscérale (Després et Lemieux, 2006; Pouliot *et al.*, 1992). Toutefois, d'autres évidences démontrent que la graisse sous cutanée pourrait aussi avoir un effet délétère sur la santé métabolique des individus (Mauriège *et al.*, 1999).

1.3.4 Obésité et dysfonction hormonale

1.3.4.1 Tissu adipeux

Le tissu adipeux n'est pas seulement un réservoir de lipides, il possède aussi plusieurs fonctions hormonales qui visent, en partie, la régulation du métabolisme énergétique ainsi que l'homéostasie du glucose (Vendrell et al., 2004). On appelle ces hormones les adipokines. La leptine est l'une des premières à avoir été découverte en 1994 par le groupe de Zhang *et al* (Zhang et al., 1994). Elle a pour fonction principale d'augmenter la dépense énergétique ainsi que d'induire un sentiment de satiété suivant l'ingestion d'un repas (Galic et Oakhill, 2010). C'est à ce moment que sa sécrétion est maximale (Scerif et al., 2011). Ses concentrations corréleront aussi positivement avec la masse totale de tissus adipeux (Galic et Oakhill, 2010). Toutefois, chez les patients obèses, une résistance à la leptine est souvent observée (Scerif et al., 2011).

Une autre hormone importante est l'adiponectine. Contrairement à la leptine, a une sécrétion inversement proportionnelle à la quantité de tissus adipeux (Vendrell et al., 2004). Ses niveaux sanguins sont donc réduits chez les patients obèses (Vendrell et al., 2004). Une de ses actions vise à augmenter la sensibilité à l'insuline (SI) (Kern, Di Gregorio, Lu, Rassouli et Ranganathan, 2003). Par le fait même, une diminution de sa concentration sanguine peut contribuer au développement du DT2 (Kern et al., 2003).

La résistine est une autre adipokine qui possède une action inverse sur la SI (Vendrell et al., 2004). De plus, sa sécrétion corréle positivement avec le tissu adipeux (Steppan et al., 2001). Ses niveaux sont augmentés chez les obèses, ce qui pourrait également contribuer au développement de la RI (Steppan *et al.*, 2001).

Comme mentionné préalablement, l'IL-6 et le TNF- α sont deux autres adipocytokines pro-inflammatoires sécrétées proportionnellement au pourcentage de tissus adipeux (Di Gregorio et al., 2005). Il a aussi été démontré que ces hormones sont corrélées positivement avec la RI (Di Gregorio *et al.*, 2005; Rasouli et Kern, 2008).

Afin d'expliquer cette composante inflammatoire, de récentes recherches ont indiqué que le tissu adipeux des individus obèses était infiltré par des macrophages qui participent en grande partie à la médiation de cette inflammation chronique caractéristique de l'obésité (Coenen, Gruen, Chait et Hasty, 2007)

1.3.4.2 Dysfonction gastro-intestinale

Plusieurs hormones tels que le GLP-1, le PYY, le GIP et la ghréline sont sécrétées par le tractus intestinal avant et après un repas (Kotidis et al., 2006; Siram et Yanagisawa, 2010; Yabe et Seino, 2011). Comme les hormones du tissu adipeux, elles ont des actions multiples principalement sur le contrôle de l'appétit, sur la motilité intestinale ainsi que sur certains aspects de l'homéostasie du glucose (Fetner et al., 2005; Vilsbøll et Holst, 2004).

La seule hormone orexigénique est la ghréline (Scerif et al., 2011). Elle est sécrétée par les cellules oxyntiques situées dans le fundus de l'estomac. La ghréline agit comme ligand endogène pour les récepteurs de l'hormone de croissance (Kojima *et al.*, 1999). Elle augmente en période de jeûne et diminue en période postprandiale (Kotidis *et al.*, 2006). Ses niveaux sont diminués chez les individus obèses ainsi que chez les patients diabétiques (Cummings, Overduin, Shannon, Foster-Schubert 2004 ABS Consensus Conference, 2005; Ukkola, 2011).

Dans le même ordre d'idées, plusieurs hormones sont impliquées dans l'induction du sentiment de satiété par les noyaux hypothalamiques, lequel régulent l'appétit (Kalra et al., 1999; le Roux et al., 2007). Parmi les plus importantes on observe le PYY et le GLP-1 (Siram et Yanagisawa, 2010). Le PYY est sécrété par les cellules L ainsi que par les cellules situées sur la muqueuse du colon (Reinehr et al., 2007). La sécrétion du PYY est proportionnelle à la densité énergétique des aliments (Chandarana et al., 2011), soit l'apport en glucides et en lipides. Il est important de noter qu'une diète chronique riche en lipides ainsi que l'obésité diminuent sa concentration sanguine (Chandarana *et al.*, 2011; Reinehr *et al.*, 2007).

Le GLP-1 fait partie de la famille des incrétines avec le GIP (Yabe et Seino, 2011). Leurs autres fonctions ainsi que leurs mécanismes d'action seront vus plus en détails dans le chapitre traitant du DT2. La diminution ou une dysfonction de ces hormones contribue potentiellement au maintien et au développement de l'obésité et du DT2 par leurs effets centraux sur la prise alimentaire ainsi qu'au niveau de leur action sur les cellules β (Cummings, 2009; Villanueva-Peñacarrillo et al., 2011). Les nouvelles thérapies anti-diabétiques témoignent de ces effets potentiels.

2. Le diabète de type 2

2.1. La prévalence

La prévalence du DT2 est en constante évolution. Aux États-Unis, elle a triplé entre 1980 et 2006, passant de 5,6 millions à 16,8 millions (Bainbridge et Hoffman, 2008). En Amérique du Nord, un peu plus de 8 % de la population est atteinte du DT2; et sa prévalence atteint 26,9 % chez les 65 ans et plus (Bainbridge et Hoffman, 2008). Les projections laissent croire que la prévalence du DT2 doublera d'ici 2030, et ce pour toutes les tranches d'âge (Rathmann et Giani, 2004).

C'est une situation alarmante compte tenu que le DT2 est la première cause d'insuffisance rénale, d'amputation non traumatique ainsi que de la perte de vision chez l'adulte (*J. Diabetes Complicat.*, s.d.). De plus, le DT2 est un facteur de risque majeur pour développer des maladies cardiaques et vasculaire athérosclérotiques (MCAS, MVAS) (*J. Diabetes Complicat.*, s.d.). Il est donc essentiel de trouver des solutions pour ralentir la progression de cette maladie. Par contre, il faut, tout d'abord, comprendre la physiologie du contrôle de l'homéostasie du glucose ainsi que la physiopathologie qui mènent au développement de la RI. Les prochaines sections tenteront d'éclaircir ces deux derniers concepts ainsi que leurs liens avec l'obésité.

2.2. Régulation de l'homéostasie du glucose

La glycémie d'un individu sain varie peu. À jeun, elle se situe de 4 à 5 mmol/litre pour atteindre un sommet d'environ 8 mmol/litre après un repas copieux (Jameson, 2013). Ceci est possible, en grande partie, grâce à l'action de l'insuline qui est rapidement stimulée par une augmentation modeste de la glycémie. Inversement, une faible diminution de la glycémie induit la sécrétion du glucagon (Boron et Boulpaep, 2008). Voyons plus en détails leurs mécanismes d'action.

L'insuline est une hormone anabolique sécrétée par les cellules β du pancréas. Sa découverte en 1922 par Charles Best et Frederick Banting a révolutionné le traitement du diabète de type 1 (Banting, Best, Collip, Campbell et Fletcher, 1991). Depuis, la communauté scientifique s'est attardée à ses mécanismes de synthèse et d'action qui sont multisystémiques (Jameson, 2013). Ses actions impliquent de multiples enzymes et de multiples voies de signalisation (Boron et Boulpaep, 2008; Jameson, 2013). Sa concentration maximale survient durant les deux premières heures suivant l'ingestion d'un repas; pour ensuite se normaliser à de basses concentrations (Jameson, 2013). La synthèse, aussi bien que la sécrétion, est stimulée par l'action du glucose sur les îlots de Langerhans du pancréas. Par la suite, la transcription du gène de l'insuline, située sur le petit bras du chromosome 11, se fait au niveau du réticulum endoplasmique rugueux (Jameson, 2013). La préproinsuline est alors produite. Elle est constituée de trois peptides : A, B et C (Boron et Boulpaep, 2008; Jameson, 2013). Un clivage enzymatique s'ensuivra dans les corps de Golgi (Jameson, 2013). Les peptides A et B s'associent par des ponts disulfures pour former l'insuline. Le peptide C est donc une résultante de la formation de l'insuline et est constitué selon un ratio de 1:1 (Boron et Boulpaep, 2008; Jameson, 2013). Le tout est emmagasiné dans des granules de sécrétion et libéré ultérieurement. L'insuline est sécrétée directement dans la veine porte, 60 % de l'insuline est extrait de la circulation lors du premier passage hépatique, tandis que le peptide C est excrété par l'urine. Il devient donc le meilleur marqueur sanguin de la production et de la sécrétion d'insuline (Boron et Boulpaep, 2008).

Lors d'une prise alimentaire, le glucose pénètre par diffusion facilitée au niveau des cellules β par les transporteurs membranaires de glucoses de type Glut-2 (Boron et Boulpaep, 2008). Une fois entré dans la cellule, le glucose est métabolisé par la glucokinase, enzyme limitante de la glycolyse (Boron et Boulpaep, 2008). De ce fait, il se produit une phosphorylation de l'ADP pour produire de l'ATP causant ainsi la fermeture des canaux potassiques dépendant de l'ATP (Boron et Boulpaep, 2008). L'augmentation d'ions positifs à l'intérieur de la cellule induit une dépolarisation, ce qui favorise l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. L'afflux de calcium intracellulaire mène à l'exocytose des granules sécrétoires qui contiennent l'insuline (Boron et Boulpaep, 2008). Certains acides aminés peuvent aussi contribuer à la sécrétion de l'insuline (Boron et Boulpaep, 2008).

Ces principaux organes cibles sont le foie, les muscles ainsi que le tissu adipeux (Jameson, 2013). Les voies de signalisation sont complexes et seront abordées brièvement ci-dessous. Une fois en circulation, l'insuline se fixe aux sous-unités α de son récepteur de type tyrosine kinase qui activent par un phénomène d'autophosphorylation les sous-unités β intracellulaires. Par la suite, il se produit l'activation de plusieurs seconds messagers (Jameson, 2013). Parmi les plus importants, on note ceux de la famille des protéines IRS (*Insulin Receptor Substrate*; ISR-1, ISR-2, ISR-3), la mitogen activated protein (MAP) kinase qui stimule la mitogenèse, ainsi que la phosphoinositide-3 kinase (PI3) qui est impliquée dans la translocation du Glut-4 au niveau de la membrane cellulaire (Jameson, 2013). Il faut retenir que cette signalisation cellulaire est finement régulée, et qu'une simple perturbation entraîne inévitablement des défauts au niveau du métabolisme des glucides et des lipides (Brassard et al., 2008; Jameson, 2013). Les actions principales de l'insuline visent particulièrement à augmenter la synthèse de glycogène, à favoriser l'oxydation du glucose, à stimuler la synthèse de protéines, à diminuer la protéolyse, à augmenter la lipogenèse tout en diminuant la lipolyse et l'oxydation des lipides et, finalement, à stimuler l'expression génique et la croissance (Jameson, 2013).

Le glucagon est sécrété par les cellules α du pancréas. Sa concentration est maximale en période de jeûne, car il permet de maintenir la glycémie par l'utilisation

des substrats énergétiques préalablement emmagasinés tels les lipides, le glycogène et les protéines. Son principal organe cible est le foie, mais il a aussi des actions sur les muscles squelettiques et cardiaques (Jameson, 2013). De plus, à des doses supra-physiologiques, il stimule la lipolyse au niveau du tissu adipeux, ce qui favorise la libération d'acides gras et la formation de corps cétoniques (Jameson, 2013). Finalement, le glucagon contribue au catabolisme des protéines dans plusieurs tissus (Boron et Boulpaep, 2008).

2.3. Physiopathologie du diabète de type 2

Le DT2 est une maladie chronique qui se développe « habituellement » sur plusieurs années. Par contre, un nombre croissant d'enfants est atteint du DT2 (Janssen, 2013). Encore une fois, l'étiologie semble multifactorielle. Une forte composante héréditaire semble être liée au développement de la maladie (Imamura et Maeda, 2011) ainsi qu'une forte association avec les habitudes de vie et le poids corporel (Chiarelli, Dahl-Jørgensen et Kiess, 2005). Le développement de la maladie se caractérise habituellement par une RI qui, au départ, est compensée par une hypersécrétion compensatoire d'insuline. On n'observe donc pas, dès le début, l'état d'hyperglycémie caractéristique du DT2 (Jameson, 2013; Kahn *et al.*, 2006). Si on multiplie la SI et la sécrétion d'insuline stimulées on obtient une relation hyperbolique qu'on appelle l'index de disposition (Bergman, Ader, Huecking et Vancittars, 2002).

L'intolérance au glucose et le DT2 apparaissent lorsque les cellules β du pancréas ne sont plus en mesure de sécréter la quantité d'insuline nécessaire pour compenser la RI (Bergman *et al.*, 2002). Cette RI se développe principalement dans le foie, ainsi que dans les muscles et le tissu adipeux (Jameson, 2013).

Pour ce qui est du foie, la RI empêche l'inhibition de la glycogénolyse ainsi que de la néoglucogenèse, ce qui contribue à créer l'état d'hyperglycémie chronique (Jameson, 2013). De plus, la libération de lipoprotéines telles que les VLDLs est aussi régulée par l'action de l'insuline sur les cellules hépatiques (Jameson, 2013). De ce fait, la RI induit une augmentation de la concentration des lipides circulants.

Pour ce qui est du tissu adipeux, la RI empêche le glucose de pénétrer à l'intérieur de la cellule tout en entravant le stockage des acides gras alimentaires. Ceci engendre un surplus d'acides gras libres en circulation (caractéristique du profil métabolique du DT2) (Carpentier, 2008b).

2.3.1 La lipotoxicité

Le terme lipotoxicité réfère à l'induction d'une dysfonction cellulaire à la suite de l'exposition excessive à des AG (Carpentier, 2008b). Dans les dernières années, il a été clairement démontré que les DT2 ont un défaut dans l'utilisation, le stockage et l'oxydation des AG (Brassard *et al.*, 2008). Cette situation produit une surexposition tissulaire à des quantités élevées d'AG qui peuvent être libres, fixées à l'albumine ou sous forme de triglycérides contenus dans les lipoprotéines de transport (Jameson, 2013). Cette intolérance aux lipides semble apparaître tôt dans le développement de la maladie (Brassard *et al.*, 2008), et se produit principalement en période postprandiale lorsque que les niveaux d'AG sont les plus élevés (Carpentier, Bourbonnais, Frisch, Giacca et Lewis, 2010). L'effet néfaste des AG sur la RI, plus spécifiquement sur la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose, est plus importante chez les individus ayant des antécédents familiaux de DT2 (Kashyap *et al.*, 2003). Certains gènes sont maintenant associés avec le DT2 (Imamura et Maeda, 2011) et le métabolisme des lipides (Kilpeläinen *et al.*, 2011), ce qui peut expliquer en partie la prédisposition de certains individus à développer la maladie précocement.

Comme nous avons vu précédemment, le tissu adipeux viscéral est très délétère au point de vue métabolique (Després et Lemieux, 2006). Il semble contribuer

grandement à augmenter les concentrations d'AG en circulation. Ces cellules adipeuses possèdent une plus grande activité lipolytique ainsi qu'une moins grande réponse à l'activité anti-lipolytique de l'insuline (Kahn *et al.*, 2006); laquelle agit sur l'inhibition de la lipase hormono-sensible responsable de l'hydrolyse des triglycérides en AG (Kahn *et al.*, 2006). Cette libération d'AG au niveau de la veine porte induit une surexposition des cellules hépatiques. Ceci pourrait expliquer pourquoi le foie développe habituellement une RI plus rapidement que les tissus périphériques (Kahn *et al.*, 2006).

L'accumulation de gras ectopiques au niveau du foie, des muscles et du pancréas produit des déchets lipidiques tels que les céramides, les diacylglycérols (DAG) ainsi que les triglycérides à longue chaîne. La surcharge lipidique dans le tissu adipeux produit aussi cet effet. Ces molécules perturbent les voies de signalisation intracellulaires de l'insuline (Carpentier, 2008b). Par exemple, les DAG activent une classe de molécules (protéine kinase C) qui empêche la phosphorylation adéquate du récepteur à l'insuline. Ceci empêche translocation du Glut-4 au niveau de la membrane cellulaire qui fait pénétrer le glucose dans les cellules. Ce phénomène contribue à maintenir une hyperglycémie (Carpentier, 2008b).

Une composante immunitaire est aussi présente. Ainsi, les acides gras saturés activent les *toll-like* récepteurs (TLR) situés sur les lymphocytes CD4 +, ce qui engendre une cascade pro-inflammatoire avec la libération d'IL-6 et de TNF- α ; lesquels perturbent à leur tour la signalisation cellulaire (J. Y. Lee et Hwang, 2006). De plus, une trop grande quantité d'AG à longue chaîne peut induire un stress oxydatif et causer des dommages au niveau des mitochondries et du réticulum endoplasmique; lesquels sont également associés au développement de la RI (Houstis, Rosen et Lander, 2006).

La dysfonction des cellules β pourrait aussi être créée par l'excès de reactive oxygen species (ROS), de céramides et de cytokines pro-inflammatoires qui induisent l'apoptose cellulaire (A. E. Butler, Janson, Soeller et Butler, 2003). Ceci semble être une piste de solution pour expliquer la diminution de moitié des quantités de cellules

β chez les DT2 (A. E. Butler et al., 2003). Un autre mécanisme serait lié au phénomène de glucotoxicité sur les cellules β (Kahn *et al.*, 2006). De plus, la surexposition du pancréas aux AG est associée avec une diminution de la sécrétion de l'insuline stimulée par le glucose ainsi que la biosynthèse d'insuline (Carpentier et Mittelman, 1999; Zhou et Grill, 1994). Finalement, la lipotoxicité, la glucotoxicité diminuent la capacité de sécrétion d'insuline par le pancréas; condition essentielle au développement du DT2 (Jameson, 2013)

2.3.2 Implication des incrétines

Les incrétines sont des hormones produites par le tractus gastro-intestinal en réponse à l'entrée de nutriments à l'intérieur de celui-ci (Fetner et al., 2005). Les incrétines (GIP et GLP-1) sont responsables de 50 à 70 % de la sécrétion d'insuline chez un individu sain (Fetner et al., 2005). Les principales incrétines sont le *Glucagon Like Peptide* (GLP-1) et le *Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide* (GIP)(Fetner et al., 2005). Le *Dipeptidyl-Peptidase 4* (DPP-4) est l'enzyme qui est responsable de leur dégradation en circulation (Vilsbøll, 2009).

Premièrement, le GLP-1 est sécrété par les cellules L présentes sur la totalité du tractus intestinal (Boron et Boulpaep, 2008). Cependant, elles se retrouvent en plus grandes concentrations au niveau de l'iléon et de la dernière partie du jéjunum. Les cellules L sécrètent un long peptide (proglucagon) de 160 acides aminés qui se fait cliver par plusieurs réactions enzymatiques afin de former le GLP-1 et le GLP-2. Ce dernier semble avoir, à ce jour, peu d'effets métaboliques (Yabe et Seino, 2011). Le GLP-1 a plusieurs actions métaboliques en lien avec la régulation de l'homéostasie du glucose et le contrôle de l'appétit. Il a aussi comme fonction de ralentir la vidange gastrique (Yabe et Seino, 2011). Ses effets sur la sécrétion d'insuline sont dépendants des concentrations de glucose (Vilsbøll, 2009). Son effet « incrétine » ou sécrétagogue sur les cellules est altéré chez les DT2. Toutefois, ses effets sont maintenus. Pour cette raison, les analogues du GLP-1 (liraglutide et exenatide) ainsi que les inhibiteurs du DPP-4 sont devenus une modalité de traitement contre le DT2 (Fetner *et al.*, 2005). Plusieurs raisons peuvent être invoquées pour expliquer ce phénomène. Tout d'abord, les effets à court terme facilitent la fermeture des canaux

potassiques ATP-dépendants, ce qui augmente le calcium intracellulaire qui favorise la libération des vésicules contenant l'insuline (Vilsbøll, 2009). De plus, cette même augmentation de calcium pourrait être responsable des effets chroniques sur les cellules β en potentialisant la transcription génique (Vilsbøll, 2009). Le GLP-1 augmente l'ARNm de l'insuline ainsi que son contenu intracellulaire (Vilsbøll, 2009). Il stimule également la différenciation, la prolifération et la survie des cellules β (Vilsbøll, 2009).

Le GLP-1 aurait également des effets sur d'autres organes comme le foie, le cerveau et le cœur (Baroni et Saccomanno, 2011). Ceci dit, son action potentielle sur l'amélioration de la RI pourrait impliquer des changements au niveau du métabolisme hépatique. Une récente étude démontre un effet direct de l'exénatide (un agoniste du GLP-1) sur les hépatocytes en activant les gènes responsables de l'oxydation des lipides et de la SI (Baroni et Saccomanno, 2011). D'autres études se sont intéressées à l'effet du GLP-1 sur les adipocytes et les cellules musculaires (Gao et al., 2007; Villanueva-Peñacarrillo et al., 2011). À la lumière de ces résultats, l'activation de certaines voies de signalisation (ex. : IRS-1, PI3K, MAP-K) impliquées dans le métabolisme des glucides et des lipides semble être causée par le GLP-1 ou ses analogues (Gao *et al.*, 2007; Villanueva-Peñacarrillo *et al.*, 2011). D'autres recherches démontrent également que le GLP-1 stimule l'entrée de glucose et la synthèse de lipides chez des adipocytes de rats normaux ou diabétiques (Sancho *et al.*, 2005).

La courte demi-vie du GLP-1 (de 1,5 à 2 minutes) (Vilsbøll, 2009) jette un doute sur ses effets sur les organes périphériques. Par contre, ses métabolites ou encore ses effets neuro-hormonaux pourraient expliquer son rôle dans l'amélioration de la SI ainsi que ses effets centraux sur la prise alimentaire (Sancho et al., 2005). Par contre, la demi-vie de ses analogues pharmacologiques est beaucoup plus grande, c'est-à-dire de 13 heures pour le liraglutide, par exemple (Henry, Chilton et Garvey, 2013). Il en est de même pour leur résistance à la dégradation par le DPP-4 ce qui pourrait engendrer certains effets supplémentaires (Henry et al., 2013). C'est un système complexe qui demande à être mieux connu afin de mieux comprendre la physiopathologie du DT2 et, ainsi, développer de nouvelles modalités thérapeutiques.

Le GIP est sécrété par les cellules K dans la partie proximale du petit intestin (Yabe et Seino, 2011). Ses effets sur les cellules β du pancréas sont semblables à ceux du GLP-1 (Yabe et Seino, 2011). On observe donc une augmentation de la production ainsi que de la sécrétion d'insuline. En plus, ces mêmes effets anti-apoptotiques favorisent la survie, la prolifération et la différenciation des cellules β (Yabe et Seino, 2011). Cela s'explique par l'activation des mêmes voies de signalisation à la suite de la fixation du GIP à son récepteur (Yabe et Seino, 2011). Par contre, certains éléments de ces mécanismes intracellulaires sont encore mal compris et devront faire l'objet de recherches plus exhaustives.

La libération de l'insuline stimulée par le GIP est réduite de 10 à 20 % chez les patient DT2 (Holst et al., 1997; Tseng et al., 1996). Ce phénomène pourrait être expliqué par une diminution (Tseng et al., 1996) ou une dysfonction de l'expression (Holst et al., 1997) des récepteurs au GIP. Un autre mécanisme potentiel impliquerait un peptide sécrété par la muqueuse intestinale qui se fixerait au récepteur du GIP (Nauck et al., 1993). Ce sont pour l'instant que des hypothèses élaborées afin d'expliquer la diminution de l'effet incrétine chez les DT2.

Tableau 2 Caractéristiques du GIP et du GLP-1

Caractéristiques	GIP	GLP-1
Sécrété par	Cellules K du duodénum	Cellules L de l'intestin
Stimulé par	L'ingestion de nutriments	L'ingestion de nutriments
Effet sur la sécrétion d'insuline	Stimule	Stimule
Effet sur la production d'insuline	Stimule	Stimule
Effet sur le glucagon	Augmente	Diminue
Effet sur la vidange gastrique	Aucun	Ralentit
Effet sur les cellules β	Stimule la prolifération, la différenciation	Stimule la prolifération, la différenciation et la survie
Effet sur l'appétit	Aucun	Diminue
Effet de l'obésité	Diminue son action	Controversé

2.3.3 Interrelation entre l'obésité et le diabète de type 2

Quatre-vingt-cinq pourcent des patients DT2 possèdent un surplus de poids ou sont obèses (Mooradian, 2001). En ce qui a trait aux obèses sévères (obésité classe III), 43 % seraient DT2; ce qui est sept fois plus élevé que dans la population en général (N. T. Nguyen et al., 2011). Comme il a été mentionné préalablement, la physiologie du patient obèse le rend vulnérable au développement de la RI.

3. La chirurgie bariatrique comme traitement de l'obésité et du diabète de type 2

La montée en flèche à travers le monde de l'obésité et du DT2 est une réelle problématique en termes de santé publique (Anis et al., 2010). La pierre angulaire du traitement est sans contredit la prise en charge des habitudes d'activité physique et alimentaires (Jameson, 2013); lesquelles peuvent être bonifiées ou non par la médication. Cette dernière approche est plutôt limitée compte tenu du fait que certains médicaments ont été retirés du marché à la suite de l'apparition d'effets secondaires majeurs (Scheen, 2010). Par contre, certains médicaments tels que l'*Orlistat* sont toujours disponibles sur le marché. De plus, des médicaments prescrits pour le contrôle du DT2 comme la metformine, les analogues du GLP-1, les inhibiteurs du DPP4 (effet neutre) ainsi que les inhibiteurs de l'alpha glucosidase favorisent une perte ou une stabilisation du poids corporel (Siram et Yanagisawa, 2010). Lorsque ces différentes modalités thérapeutiques sont associées, et qu'un bon suivi est effectué, une perte de poids substantielle peut être atteinte (Siram et Yanagisawa, 2010). On sait qu'une perte de 5 à 15 % du surplus de poids est efficace pour améliorer la SI et le contrôle du DT2 (Mooradian, 2001). Plusieurs études de grande envergure ont fait ressortir l'efficacité de ces interventions, du moins à court et à moyen termes (Lifshitz et Hall, 2002). Par exemple, le *Diabetes Prevention Program* a démontré sur une cohorte de 3 234 patients qu'une intervention intensive sur le plan des habitudes de vie permet une perte de 7 % du poids corporel, ainsi qu'un maintien de celui-ci au moins sur 4 ans (Lifshitz et Hall, 2002). Ce type d'intervention demandait aux sujets de maintenir une perte de 7 % du poids corporel en suivant une diète faible en gras tout en ajoutant un minimum de 150 minutes par semaine de marches. De plus, les sujets assistaient à des séances d'informations sur l'activité physique, l'alimentation et la modification des habitudes de vie. Par contre au suivi de 10 ans le groupe intervention avait repris le poids perdu, mais l'incidence du DT2 était toujours plus faible comparativement au groupe traité avec de la metformine (Knowler, Fowler, Hamman et Christophi, 2009).

Selon une analyse publiée en 2005, le rapport coût-avantage semble être positif du moins dans le groupe intervention (Herman, 2005). Ainsi, l'apparition du DT2 serait retardée de 11 ans. De plus, on assisterait à la diminution de l'incidence cumulative des complications microvasculaires, neuropathiques et cardiovasculaires liées au DT2 (Herman, 2005). Les interventions visant le changement des habitudes de vie fonctionnent bien dans les cliniques où le suivi est fréquent et structuré (Stiegler et Cunliffe, 2006). Dans la majorité des cas, les résultats à long terme sont parfois décevants et non proportionnels aux efforts investis par les intervenants et les patients (Stiegler et Cunliffe, 2006).

De plus, les patients pré-DT2, ou atteints simplement d'un surplus de poids ou d'obésité de classe I, sont plus enclins à répondre positivement à ce type d'intervention (Stiegler et Cunliffe, 2006). D'ailleurs, dans l'étude DPP, les patients avaient une HbA1c moyenne de 5,9 et un IMC moyen de 34 kg/m². Cependant, les données indiquent que les individus avec un IMC ≥ 35 kg/m² ont tenté en moyenne de perdre du poids 4,3 fois par de multiples manières, avec une perte de poids moyenne de 46,6 livres. Toutefois, le regain de poids est généralement observé, pour parfois atteindre un poids plus élevé que celui de départ (Jantz, Larson et Mathiason, 2009). Cela s'explique, en partie, par la diminution du métabolisme de base causée par ces pertes de poids rapides et draconiennes (Schwartz et Doucet, 2010). De plus, plusieurs patients atteints d'obésité sévère sont pris dans « le cercle vicieux de l'obésité »; c'est à dire plus ils prennent du poids, moins ils bougent en partie à cause de douleurs ou de limitations physiques et psychologiques, et moins ils bougent, plus ils prennent du poids (Martin, 2004; Yusuf et al., 2011).

Pour toutes ces raisons, la chirurgie bariatrique est devenue une alternative intéressante pour le traitement de l'obésité sévère et du DT2. La première chirurgie ayant pour objectif une perte de poids fut effectuée pour la première fois en 1953 par Varco au Minnesota (Pitombo, Jones, Higa et Pareja, 2007). C'était une chirurgie purement malabsorptive, soit une dérivation jéjuno-iléale. La dérivation gastrique avec roux en Y (DGRY), comme on la connaît aujourd'hui a été décrite par le Dr Edward E. Mason en 1967 (Mason et Ito, 1967). Par la suite, d'autres types de chirurgies ont vu le jour : la dérivation biliopancréatique (DBP) (Scopinaro, Gianetta,

Civalleri, Bonalumi et Bachi, 1979) ainsi que les méthodes restrictives telles que la bande gastrique (BG) au début des années 90 (Pitombo et al., 2007). À ce jour, la DGRY est toujours la procédure chirurgicale la plus pratiquée (Rubino et al., 2010). Le nombre de chirurgies bariatriques a septuplé entre 1996 et 2002 (Davis, Sligh, Chao et Cabana, 2006). Par contre, un plateau est observé depuis 2004 avec en moyenne 130 000 patients opérés par année aux États-Unis (N. T. Nguyen *et al.*, 2011).

L'impact sur la perte de poids et la résolution du DT2 diffèrent selon les types de chirurgies bariatriques (Buchwald et al., 2009). Ceci est attribuable au fait que les opérations possèdent deux composantes majeures, soit un volet restrictif et un volet de malabsorption. Les types de chirurgies comportent l'un ou l'autre, ou les deux, selon l'objectif final du patient et du chirurgien (Pitombo et al., 2007). La BG et la gastrectomie partielle sont des chirurgies purement restrictives et sont habituellement effectuées par laparoscopie. Pour sa part, la DGRY possède une grande composante restrictive et une faible composante de malabsorption (Pitombo et al., 2007), tandis que la DBP s'associe à peu de restriction et beaucoup de malabsorption (Pitombo et al., 2007). Finalement, la dérivation duodéno-jéjunale comprend seulement le volet de malabsorption et semble être une chirurgie potentielle pour le renversement du DT2 (Geloneze *et al.*, 2012).

En moyenne, la résolution du diabète de type 2 se situe à 78 % (Buchwald *et al.*, 2009) et perdure dans le temps avec un suivi de 10 à 20 ans (Buchwald *et al.*, 2004; Rubino *et al.*, 2010) (Sjöström, 2013). Les effets sur la résolution du DT2 sont tellement impressionnants, surtout dans le cadre des opérations qui comportent une dérivation intestinale, que l'Association américaine du diabète (ADA) recommande maintenant des chirurgies bariatriques pour des patients avec un IMC ≤ 35 kg/m² et un DT2 mal contrôlé. De plus en plus d'évidences scientifiques viennent corroborer cette nouvelle réalité (Fried *et al.*, 2010). De plus, cette résolution du DT2 semble être indépendante de la perte de poids. Nous couvrirons ce sujet en détails dans les prochaines sections.

En ce qui a trait à la perte de poids moyenne, elle est de 55,9 % de l'excès de poids corporel initial (Buchwald *et al.*, 2009). Cette perte de poids est maintenue sur une période de 10 ans à 20 ans (Sjöström, 2013; Sjöström *et al.*, 2007) et est aussi accompagnée d'une amélioration des autres comorbidités associées à l'obésité telles que l'hypertension, l'apnée du sommeil, la dyslipidémie (Buchwald *et al.*, 2004) ainsi que la qualité de vie (Martínez, Ruiz-López, Giménez, Pérez de la Cruz et Orduña, 2010).

Tous types de chirurgies comportent des risques ainsi que des coûts substantiels pour le système de santé. Il faut donc s'attarder à la balance entre les avantages et les inconvénients ainsi qu'au rapport coût-avantage. D'une part, les risques varient selon les différentes chirurgies ainsi que selon la façon dont elles sont effectuées (Pitombo *et al.*, 2007): par laparotomie ou par laparoscopie. Cette dernière technique semble entraîner moins de complications malgré une augmentation importante des proportions de chirurgies bariatriques effectuées par laparoscopie (N. T. Nguyen, Hinojosa, Fayad, Varela *et al.*, 2007).

Les taux de complication ont diminué substantiellement depuis les dernières années (Encinosa, Bernard, Du *et al.*, 2009). Une récente analyse effectuée dans plusieurs centres aux États-Unis a rapporté des taux de complications majeurs de 4,3 % (Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium *et al.*, 2009; Rubino *et al.*, 2010) ce qui comprend les embolies pulmonaires, les hémorragies et les événements cardiovasculaires. Les plus communes sont les fuites d'anastomoses (3,1 %), les infections de plaies (2,3 %), les événements pulmonaires (2,2 %) et les hémorragies (1,7 %) (Rubino *et al.*, 2010). Le nombre de décès ne semble pas plus élevé que celui répertorié lors d'autres chirurgies abdominales communes telles que la cholécystectomie, soit 0,3 % (Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium *et al.*, 2009) vs. 0,3-0,6 % (Khuri *et al.*, 2001). À cet aspect, il faut ajouter la diminution de la mortalité (Christou *et al.*, 2004). À titre d'exemple, pour un suivi effectué sur une période de 16 ans, elle est de 0,67 % pour le groupe chirurgie contre 6,17 % pour le groupe traitement non chirurgical de l'obésité. Ceci correspond à une diminution de la mortalité de 89 % (Christou *et al.*, 2004).

D'autre part, l'aspect financier doit être pris en considération. Il faut examiner les coûts attribuables à la chirurgie bariatrique ainsi qu'à toutes les ressources essentielles au bon suivi du patient ayant subi l'intervention. Plusieurs façons existent afin de mesurer le rapport coût-avantage. En 2004, un groupe québécois a évalué l'impact de la chirurgie bariatrique chez 1035 patients ayant subi une DGRY comparativement à 5746 obèses morbides non traités ou traités par les méthodes dites conventionnelles sur une période de 5 ans (Sampalis, Liberman, Auger et Christou, 2004). Les patients ayant reçu la DGRY ont subi 28 % moins d'hospitalisations (2,5 vs 3,2) et la durée de celles-ci était plus courte en moyenne (21,1 vs 36,6 jours). Aussi, ces patients ont consulté un médecin moins souvent (9,6 vs 17,1 fois). Tous ces facteurs amortissent l'investissement initial relatif à la chirurgie. En fait, le coût initial de la chirurgie est amorti en 3,5 ans (Sampalis et al., 2004). De plus, après 5 ans, la différence entre les coûts annuels de santé entre le groupe opéré et le groupe témoin se situe à environ 6000,00 dollars canadiens par patient (19 516,67 vs 25 264,61) (Sampalis et al., 2004). On suppose que cette tendance se maintiendra avec les années et ne peut que s'améliorer compte tenu de la réduction majeure des comorbidités qui occasionnent à elles seules des dépenses énormes pour le système de santé. L'impact financier se situe aussi sur le plan de l'augmentation de la productivité des individus (Buchwald *et al.*, 2007).

Considérant tous ces éléments, la chirurgie bariatrique s'avère être le traitement le plus efficace à ce jour pour contrer l'obésité sévère et le DT2 (Knowler et al., 2009). L'étude des mécanismes physiologiques menant à la perte de poids ainsi qu'à l'amélioration des comorbidités nous permettra peut-être un jour de développer de nouvelles modalités thérapeutiques moins invasives que la chirurgie. Pour l'instant, nous continuons à essayer de comprendre les subtilités et la complexité de ces mécanismes.

3.1. La bande gastrique (BG)

La BG était effectuée initialement par laparotomie. Mais dès le milieu des années 90, la laparoscopie est devenue la méthode standard afin d'effectuer ce type de chirurgie bariatrique. Il s'agit d'une approche relativement simple et très rapide; c'est-à dire moins d'une heure pour un chirurgien expérimenté. Celui-ci installe une bande qui encercle la partie supérieure de l'estomac à la hauteur du cardia distalement à la jonction gastro-oesophagienne (Rubino *et al.*, 2010). Un tuyau relie un port sous-cutané, similaire à celui qui est utilisé en chimiothérapie; afin de gonfler la bande. Le port est essentiel afin d'injecter la solution saline nécessaire à l'ajustement de la bande (Buchwald *et al.*, 2007).

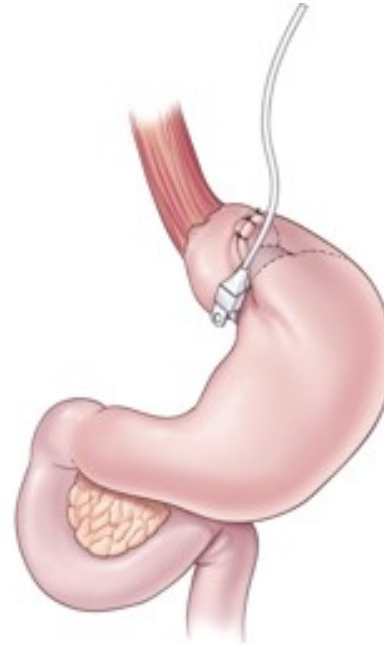


Figure 1 Schéma anatomique de la bande gastrique (Rubino *et al.*, 2010)

Habituellement, l'ajustement se fait dans les semaines qui suivent la chirurgie, et ce, sous contraste radiologique. Cet ajustement est primordial pour le succès de l'opération. Si la bande est trop serrée, il se produira une obstruction qui causera de la douleur, des nausées et des vomissements (Pitombo *et al.*, 2007). Si elle est trop lâche, elle risque de ne pas effectuer une assez grande restriction (Pitombo *et al.*, 2007). Les mécanismes qui permettent de restreindre l'apport alimentaire sont générés par la petite poche alimentaire (15 ml) ainsi que par la diminution de l'ouverture au niveau de l'estomac limitant ainsi la prise alimentaire et provoquant un sentiment rapide de satiété (Buchwald *et al.*, 2007). D'autres mécanismes neuro-hormonaux comme 1) la pression de remplissage de la poche gastrique et 2) la transmission des ondes le long de l'œsophage produisant des influx nerveux qui peuvent moduler l'apport alimentaire sont impliqués dans la régulation de l'appétit. De plus amples études sont en cours afin de déterminer les mécanismes exacts.

Quelques avantages de ce type de chirurgie (Buchwald *et al.*, 2007)

- Procédure moins invasive
- Durée d'hospitalisation très courte
- Peu de complications à court, moyen et long termes
- Réversibilité de la procédure (parfois controversé)
- Possibilité d'ajustement de la bande gastrique
- Aucun impact sur l'anatomie digestive ou intestinale
- Peu de risque de malnutrition ou de carences nutritionnelles

Quelques désavantages de ce type de chirurgie (Buchwald *et al.*, 2007)

- Développement fréquent de mécanismes alimentaires compensatoires (ex. : consommation de liquide à haute densité énergétique). Il faut donc s'assurer que les patients comprennent bien l'importance des changements alimentaires
- Ajustements fréquents nécessaires pour obtenir un effet optimal
- Perte de poids moins grande qu'avec les autres types de chirurgie : 46,2 % du surplus de poids initial (Buchwald *et al.*, 2009)
- La résolution des comorbidités est moins importante qu'avec les autres types de chirurgie. Par exemple, la résolution DT2 est 56,7 % et celle ci semble être dépendant de la perte de poids (Buchwald *et al.*, 2007)

Les deux derniers points ne sont pas de réels désavantages, mais bien des caractéristiques de la chirurgie. Celle-ci est tout de même efficace chez des individus avec des IMC relativement plus bas (de 35 à 45 kg/m²) avec peu ou pas de comorbidités. Un patient qui possède ces caractéristiques et qui est prêt à changer ses habitudes alimentaires s'avère être un excellent candidat pour ce type de chirurgie (Pitombo *et al.*, 2007).

3.2. La gastrectomie verticale :

La gastrectomie verticale (ou la sleeve) est essentiellement une chirurgie de type restrictive. Initialement la gastrectomie verticale n'était pas pratiquée seule mais était la partie restrictive de la dérivation biliopancréatique avec commutation duodénale qui sera décrite dans une prochaine section (Marceau *et al.*, 1993). Par la suite, est apparue la chirurgie en deux temps (two stages surgery) pour les patients

avec des obésités au delà de 50 kg/m² d'IMC. La gastrectomie verticale était pratiquée dans un premier temps dans le contexte où elle était plus simple et plus sécuritaire, ce qui permettait aux chirurgiens de faire la deuxième partie plus facilement en diminuant leurs taux de complications (Regan, Inabnet, Gagner et Pomp, 2003). Rapidement, les cliniciens se sont rendus compte que la gastrectomie verticale était relativement efficace au niveau de la perte de poids et de la résolution des comorbidités (Aggarwal, Kini et Herron, 2007). Ceci a fait grandir sa popularité et elle est maintenant l'une des chirurgies les plus pratiquées (Menzo, Szomstein et Rosenthal, 2014).



Figure 2 Schéma anatomique de la gastrectomie verticale (Rubino *et al.*, 2010)⁸⁸

Le chirurgien résecte sur le plan verticale parallèlement à la grande courbure, après avoir installé une bougie de taille variable (32F-60F) dans l'estomac. Des évidences portent à croire qu'une bougie de plus petits calibres seraient associée avec une perte de poids plus significative (Aggarwal *et al.*, 2007).

La gastrectomie verticale semble plus efficace que les autres types de chirurgie restrictive au niveau de la perte et de la résolution des comorbidités (J. E. Varela, 2011). La perte de poids moyenne après 5 ans est de 59.3% en moyenne (Diamantis *et al.*, 2014). De plus, la résolution des comorbidités après 5 ans n'est pas négligeable avec une résolution du DT2 à 85 % ainsi qu'une amélioration significative de l'hypertension et de l'apnée du sommeil au delà de 80% (L. Rawlins *et al.*, 2013; Sieber *et al.*, 2014).

3.3. La dérivation gastrique avec roux en Y (DGRY)

Depuis ses débuts, la DGRY a subi plusieurs modifications de procédures qui seront seulement expliquées brièvement ci-dessous. C'est la technique chirurgicale la plus répandue pour le traitement de l'obésité (Pitombo *et al.*, 2007). La majorité des

centres effectuent maintenant cette opération par laparoscopie. La technique utilisée à ce jour vise à faire une toute petite poche gastrique ≤ 30 cc orientée verticalement, avec la partie supérieure de l'estomac au niveau de la petite courbure (Rubino *et al.*, 2010). Cette poche est complètement détachée du reste de l'estomac. Par la suite, la continuité du tractus digestif est assurée par une gastro-jéjunostomie réalisée avec la partie distale de la ligature du jéjunum de 30 à 75 cm de l'angle de Treitz. C'est ce qu'on appelle le « roux en Y » (Rubino *et al.*, 2010). Afin de permettre le contact des aliments avec les sécrétions biliopancréatiques, le chirurgien doit effectuer une jéuno-jéjunostomie de 75 à 100 cm de longueur à partir de l'anastomose gastro-jéjunale (Rubino *et al.*, 2010). La partie connectée au nouvel estomac devient l'anse alimentaire, tandis que l'autre partie, toujours



Figure 3 Schéma anatomique de la dérivation gastrique (Rubino *et al.*, 2010)

rattachée au conduit biliaire et pancréatique, devient l'anse biliopancréatique. Les aliments et les sécrétions se rassemblent à plus ou moins 250 cm de la valve iléocécale pour former l'anse commune où l'absorption des aliments se produit. Compte tenu de ces éléments, ce type de chirurgie entraîne une grande restriction et peu de malabsorption (Pitombo *et al.*, 2007). Selon les données, 250 cm semble suffisant pour favoriser l'absorption des nutriments (Pitombo *et al.*, 2007). Par contre, chez les obèses de classe IV ($\text{IMC} \geq 50 \text{ kg/m}^2$), certains centres suggèrent parfois d'effectuer une anse commune de 100 cm. Ceci optimise la perte de poids à cause de l'ajout de la composante de malabsorption des nutriments et prédispose aux carences alimentaires ainsi qu'à la dénutrition (Rubino *et al.*, 2010). Nous y reviendrons plus en détails dans le chapitre sur la DBP. Il est très important de porter une attention particulière aux carences en fer et en calcium (Pitombo *et al.*, 2007), ces derniers

étant absorbés au niveau du duodénum. La vitamine B-12 peut aussi être déficiente, car le facteur intrinsèque est essentiel à son absorption et celui-ci est sécrété par les cellules oxintiques présentes au niveau de la partie distale de l'estomac (Boron et Boulpaep, 2008). À cette fin, des suppléments ainsi que des contrôles sont prescrits de routine. Un des effets secondaires importants de cette procédure est l'apparition du *syndrome de dumping* causé par l'absence du pylore qui contrôle la vitesse d'arrivée de la nourriture au niveau de l'intestin (Tack et Deloose, 2014). En son absence, les aliments arrivent rapidement au niveau de l'intestin et causent un état d'hyperosmolarité qui entraîne à son tour un appel d'eau compensatoire au niveau de l'intestin. Ceci provoque une hypoglycémie réactive et une hypovolémie (Tack et Deloose, 2014). Les symptômes sont rapides ou tardifs et comprennent des nausées, des vomissements, des crampes abdominales, des diarrhées, de la sudation, des étourdissements et de la tachycardie (Tack et Deloose, 2014). Ceci peut-être évité par une alimentation diminuée en glucides simples et riche en protéines (Tack et Deloose, 2014).

L'efficacité de ce type de chirurgie en ce qui a trait à la perte de poids ainsi qu'à la résolution du DT2 n'est plus à prouver. Les résultats obtenus sont très intéressants autant à court qu'à moyen et à long termes (Sjöström et al., 2007). À la suite de la chirurgie, on observe un rétablissement rapide de la SI, et ce, indépendamment de la perte de poids (Guidone *et al.*, 2006; Kashyap *et al.*, 2010). Le taux de résolution du DT2 est de 84 % et le rétablissement de la dyslipidémie est de 97 % (Buchwald *et al.*, 2009). Les patients perdent en moyenne 62 % de leur surplus de poids initial (Buchwald *et al.*, 2009).

3.4. La dérivation biliopancréatique

Premièrement décrite par Scopinaro (Scopinaro et al., 1979), la procédure chirurgicale consistait en une gastrectomie horizontale qui gardait une poche gastrique de 200-500 cc. Ce segment était anastomosé avec l'anse alimentaire de 250 cm qui rejoignait l'anse commune à 50 cm de la valve iléocécale. Ceci équivaut à

exclure en totalité du duodénum, du jéjunum ainsi que de la première partie de l'iléum; trois parties qui forment l'anse biliopancréatique et alimentaire (Rubino *et al.*, 2010). Cette opération comprend essentiellement une composante de malabsorption et a été longuement critiquée pour ses risques associés (Pitombo *et al.*, 2007).

Ce qui nous mène donc vers la version améliorée de la DBP, soit la dérivation biliopancréatique avec commutation duodénale (DBP/CD) conçue par le Dr Douglass Hess (Pitombo *et al.*, 2007). Cette technique a été décrite pour la première fois par le Dr Picard Marceau (Marceau *et al.*, 1998). Chirurgien général à l'Hôpital Laval de Québec, aujourd'hui appelé l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, l'un des plus gros centres de chirurgie bariatrique au Canada et l'un des seuls centres en Amérique du Nord qui pratique, à un aussi grand volume, cette chirurgie. Cette phrase témoigne de toute ma gratitude envers ce centre qui m'a fourni un milieu riche et stimulant pour l'accomplissement de ma maîtrise. Ceci dit, la procédure chirurgicale diffère au niveau de la gastrectomie qui, au lieu d'être horizontale, devient verticale le long de la petite courbure (Pitombo *et al.*, 2007). Le pylore ainsi que son innervation vagale sont préservés pour contrer le *syndrome de dumping* (Marceau *et al.*, 1998). Le jéjunum est coupé à 250 cm de la valve iléocécale. La partie distale est remontée au niveau de la première partie du duodénum pour faire la duodéno-jéjunostomie. Cette étape s'avère risquée à cause de la minceur de la paroi du duodénum (Marceau *et al.*, 1998). Ensuite, l'entéro-entérostomie est effectuée à 100 cm de la valve iléocécale. La complexité de la chirurgie fait en sorte que peu de centres la pratique. On a donc cru qu'elle possédait



Figure 4 Schéma anatomique de la dérivation biliopancréatique (Rubino *et al.*, 2010)



Figure 5 Schéma anatomique de la dérivation biliopancréatique avec commutation duodénale (Rubino *et al.*, 2010)

plus de risques que les autres types de chirurgies. Toutefois, dans les centres où le nombre d'opérations est élevé, il ne semble pas y avoir de différences avec les autres types de chirurgies (Biertho et al., 2013). De plus, cette chirurgie possède une plus grande composante de malabsorption et une faible composante restrictive (Pitombo et al., 2007). Les patients sont donc légèrement plus à risque de développer des carences alimentaires (Pitombo et al., 2007). Par contre, si les patients respectent les recommandations alimentaires et prennent des suppléments vitaminiques, il n'y a habituellement aucun problème (Pitombo et al., 2007). De plus en plus de chirurgiens pratiquent dans un premier temps la gastrectomie simple pour induire une perte de poids. Ensuite, si le patient n'atteint pas les résultats escomptés, ils procèdent à la dérivation biliopancréatique (Rubino et al., 2010).

Au-delà des risques relatifs, la DBP/CD se révèle être la chirurgie bariatrique ayant le plus d'effets bénéfiques sur le plan métaboliques : perte de 70 % du poids initial, résolution du DT2 de 98 % et amélioration de la dyslipidémie de 99 % (Buchwald *et al.*, 2009). L'amélioration du DT2 survient dans les jours qui suivent la chirurgie et implique des mécanismes indépendants de la perte de poids (Guidone *et al.*, 2006; Lifante et Inabnet, 2008; Mingrone et Castagneto-Gissey, 2009). Voyons plus en détails les différentes théories qui pourraient être impliquées dans cette amélioration rapide du DT2 suivant la DBP/CD

4. Les mécanismes possiblement impliqués dans la résolution précoce du diabète de type 2 après une chirurgie bariatrique

Le DT2 se développe progressivement sur plusieurs années, comment se fait-il qu'une chirurgie gastro-intestinale améliore la sensibilité à l'insuline aussi rapidement, et ce, indépendamment de la perte de poids? Cette réalité a médusé plusieurs spécialistes du monde médical qui ont longuement douté de ce fait pourtant bien réel (Kashyap *et al.*, 2010; Mari *et al.*, 2006; Umeda *et al.*, 2011). La littérature répertorie à ce jour plusieurs mécanismes qui pourraient en être responsables. Parmi ceux-ci on retrouve l'augmentation des récepteurs à l'insuline au niveau du muscle (Pender *et al.*, 2004), les changements au niveau des adypokines (Vendrell *et al.*, 2004), l'augmentation des incrétines (Cummings *et al.*, 2007), la diminution des lipides et de ses dérivés toxiques (*long chain fatty acyl CoA*, céramides, DAG) dans les cellules musculaires et hépatiques (Gray, Tanner, Pories, MacDonald et Houmard, 2003; Houmard *et al.*, 2002) ainsi que la restriction calorique (Isbell *et al.*, 2010). Le renversement du DT2 et le maintien de l'état normo-glycémique semblent être associés majoritairement à la perte de poids (Bradley, Magkos et Klein, 2012b). Lorsque l'on compare l'effet de la DGRY et de la BG sur le DT2, pour une même perte de poids, il n'y a pas de différence sur le renversement de la RI et la fonction des cellules bêta; et ce malgré les changements hormonaux causés par la DGRY (Bradley, Conte, Mittendorfer, Eagon, et al., 2012a). L'effet soutenu sur le DT2 serait proportionnel à la perte de poids (Nannipieri *et al.*, 2011).

Cependant, plusieurs questions persistent concernant le renversement rapide du DT2 suivant la DGRY et la DBP/CD. Nous réviserons, dans la prochaine section, les trois grands mécanismes qui pourraient être responsables.

4.1. Implication des incrétines et d'autres hormones gastro-intestinales

Beaucoup d'encre a coulé dans les dernières années afin de décrire les effets des différents types de chirurgies bariatriques sur les hormones gastro-intestinal (Cummings et al., 2007; Laferrère et al., 2007). Il est évident que le tractus digestif joue un rôle prédominant sur la sécrétion de l'insuline par le pancréas dans l'axe entéro-insulaire ainsi que sur la SI périphérique par le biais de mécanismes encore mal élucidés (Vilsbøll, 2009). Cette communication « intestinale » prend naissance dans l'embryogenèse où les cellules souches de l'endoderme se séparent pour former le pancréas et le petit intestin (Mingrone et Castagneto-Gissey, 2009). Ces deux types cellulaires partagent donc la même souche endodermique ainsi que plusieurs fonctions endocriniennes (Mingrone et Castagneto-Gissey, 2009).

Le groupe de Blandine Laferrère a démontré que les niveaux de GLP-1 et de GIP étaient respectivement majorés de 10 et de 6 fois un mois après une DGRY. Ces changements étaient indépendants de la perte de poids (Laferrère et al., 2007). D'autres études publiées récemment démontrent, qu'aussi rapidement que 7 jours après une DGRY, il y a une augmentation des niveaux de GLP-1 circulants suivant l'ingestion d'un repas test ainsi qu'une amélioration de la SI estimé par HOMA-IR (Umeda *et al.*, 2011). Cette augmentation du GLP-1 ne corrélait pas positivement avec l'amélioration de la fonction des cellules β (mesurée par le DI), et ce une semaine après la chirurgie (Umeda *et al.*, 2011). Une autre étude effectuée 10 jours après une DBP n'a pas été en mesure de déterminer un effet direct sur la sensibilité des cellules β du pancréas malgré un effet marqué sur la SI périphérique (Mari *et al.*, 2006). Par contre, dans les mois qui suivirent la chirurgie, il se produisit des changements importants sur la capacité de production et de sécrétion d'insuline par les cellules β (Mari et al., 2006). Ceci suggère que l'action des incrétines sur le pancréas prendrait quelques semaines avant d'atteindre son plein potentiel (Kashyap *et al.*, 2010). Si je résume, le GLP-1 augmente rapidement dans les jours qui suivent la chirurgie (Kashyap et al., 2010). Par contre, son effet sur les cellules β semble exiger un certain délai d'action (Mari et al., 2006). Deux raisons pourraient expliquer

ce phénomène. Premièrement, les effets sont glucose-dépendants, et les patients ingèrent très peu de calories dans les jours qui suivent la chirurgie (Vilsbøll et Holst, 2004). Deuxièmement, ses effets sur les cellules β impliquent des changements qui passent par la transcription génétique de l'ARN messager de l'insuline ainsi que par d'autres fonctions nucléaires qui favorisent la différenciation, la prolifération et la survie des cellules β (Vilsbøll, 2009). Ces mécanismes se mettent en place dans les jours suivant la chirurgie, mais leur plein potentiel semble survenir seulement quelques semaines après l'opération.

De plus, certains rares cas d'hyperactivité pancréatique ont été rapportés, ce qui cause des hypoglycémies engendrées par un hyperinsulinisme. Cela s'explique par l'action anabolique chronique des incrétines sur le pancréas favorisant une hypertrophie des cellules β ; laquelle se traduit par une hyperproduction et une hypersécrétion d'insuline (Clancy, Moore et Zinner, 2006). Ce ne sont heureusement pas des effets secondaires fréquents (G. J. Service, Thompson et Service, 2005).

La première théorie que je vous présente tente d'expliquer l'augmentation rapide des niveaux de GLP-1. On la nomme la théorie du tractus intestinal distal, ou communément appelée « *hindgut hypothesis* » (Cummings *et al.*, 2005; Cummings, Overduin et Foster-Schubert, 2004). Elle suggère que l'arrivée rapide de nutriments au niveau de l'iléon engendre une augmentation de la sécrétion de GLP-1 ainsi que d'autres peptides tels que le PYY; lequel est cosécrété par les cellules L de l'intestin (Cummings, 2009). L'augmentation du GLP-1 contribue non seulement à améliorer la production et la sécrétion d'insuline, mais aussi à améliorer la SI périphérique (Vilsbøll, 2009). Afin de mieux comprendre ce mécanisme, je vous renvoie au chapitre (2.3.2) sur les incrétines qui explique les effets du GLP-1 sur les cellules β , hépatiques, musculaires, adipeuses ainsi que sur le système nerveux central.

Il faut souligner que ce phénomène a été observé dès le début des années 1980 par le groupe Koopmans qui procédait à une transposition iléale sur des animaux (Koopmans, Sclafani et Fichtner, 1982). Cette procédure consiste à réséquer un bout de l'iléon afin de l'anastomoser avec son innervation et sa vascularisation au niveau de l'intestin proximal afin de l'exposer rapidement aux aliments ingérés. Les résultats de ces études ont démontré une augmentation du GLP-1 et du PYY suivant une prise

alimentaire après cette procédure chirurgicale (Rubino *et al.*, 2010). Ces changements hormonaux se produisent en l'absence de restriction gastrique ou de malabsorption. De plus, ils sont associés avec une diminution de l'apport alimentaire et du poids corporel et accompagnés d'une amélioration importante de l'homéostasie du glucose (Rubino *et al.*, 2010). Ceci a été corroboré par DePaula et son équipe dans une étude sur 60 patients DT2 avec un IMC ≤ 35 kg/m² (DePaula *et al.*, 2007). Les résultats à court terme semblent encourageants avec une résolution du DT2 de 87 % après un suivi de 7,4 mois {DePaula: 2008vn}. Par contre, aucunes données ne sont disponibles, pour le moment, en ce qui a trait aux effets secondaires à long terme. De plus amples recherches seront nécessaires afin de confirmer la sécurité de cette procédure chirurgicale pour le traitement du DT2 chez les patients ayant une obésité classe I ou un surplus de poids. Par contre, à court terme, cette opération se révèle sécuritaire en termes de morbidité et de mortalité, et ce, pour des patients avec des IMC ≤ 35 kg/m² (DePaula, Stival, Halpern et Vencio, 2010).

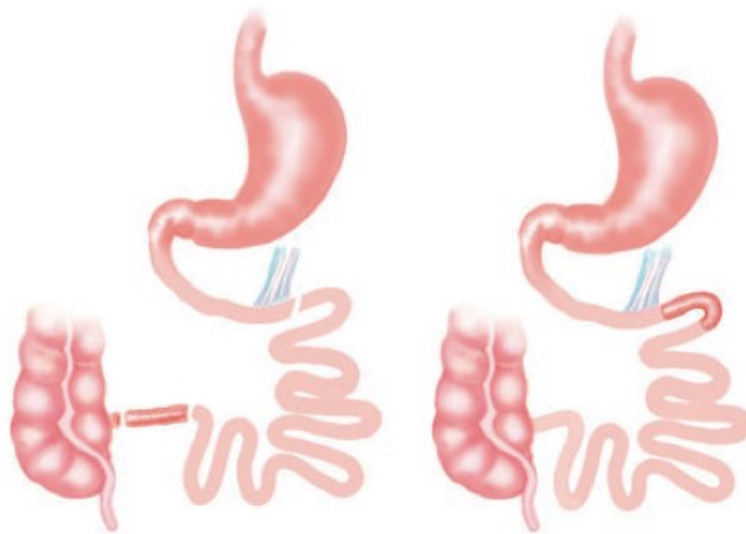


Figure 6 Schéma anatomique de la transposition iléale (Rubino *et al.*, 2010)⁹

En ce qui concerne les effets des chirurgies bariatriques sur le GIP, les études comportent des résultats contradictoires. Le groupe de Blandine LaFerrere démontre une augmentation franche du GIP un mois après la chirurgie. Cependant, les groupes de Rubino et de Kayshap n'ont observé aucun effet (Kashyap *et al.*, 2010), voir même une diminution du GIP chez des patients DT2 (Rubino, Gagner, Gentileschi et Kini, 2004). Cependant, comme mentionné ultérieurement, l'altération du GIP chez les patients obèses DT2 ne se situe pas au niveau de ses concentrations mais bien au niveau de son activité (Vilsbøll et Holst, 2004). Il serait donc pertinent d'évaluer l'activité du GIP dans les jours qui suivent la chirurgie.

Ceci nous amène à la deuxième hypothèse, soit celle du tractus intestinal proximal ou la « *foregut hypothesis* » (Rubino et al., 2010). Cette théorie implique le détournement des aliments qui ne rentrent plus en contact avec la muqueuse du duodénum et du jéjunum proximal. Ceci entraînerait donc une amélioration de l'action du GIP par des mécanismes qui impliquent la densité, l'expression ou la disponibilité des récepteurs sur les cellules β du pancréas (Rubino et al., 2010). Selon Rubino, un peptide encore inconnu serait sécrété par le duodénum et empêcherait l'action du GIP sur son récepteur. Le fait de détourner les aliments lèverait cette inhibition permettant au GIP de produire ces actions spécifiques sur le pancréas et ainsi d'améliorer le contrôle du DT2 (Rubino *et al.*, 2010). À ce jour, aucune étude ne confirme cette hypothèse, mais plusieurs démontrent l'importance du détournement de la partie proximale de l'intestin dans l'amélioration de l'homéostasie du glucose (Rubino et al., 2010; Thomas et Schauer, 2010). D'autres mécanismes tentent d'expliquer ce phénomène. Il y aurait entre autre la diminution de l'absorption des glucides au niveau du duodénum entraînant une moins grande augmentation de la glycémie en période postprandiale et un meilleur contrôle du DT2 (Rubino *et al.*, 2004). Afin de vérifier l'impact du détournement proximal des aliments sur le DT2, deux types de procédures chirurgicales ont été développées : la dérivation duodéno-jéjunale (Geloneze *et al.*, 2012) et la manche endoluminale (Rodriguez-Grunert, Neto et Alamo, 2008) (voir Figures 7 et 8). Ces deux types de procédures sont en mode

expérimental chez l'humain et démontrent des effets prometteurs sur la résolution du DT2 mécanisme. On rapporte une amélioration significative de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée dans les semaines qui suivent l'opération (Geloneze *et al.*, 2012; Ramos, Neto, de Souza et Galvão, 2009; Rodriguez-Grunert *et al.*, 2008). Il est important de noter que ces patients ne perdent pas de poids (Geloneze *et al.*, 2012). De plus amples recherches seront nécessaires pour vérifier la sécurité et les effets à long terme de ces deux procédures novatrices qui, à court terme, s'avèrent très intéressantes afin d'améliorer la RI.

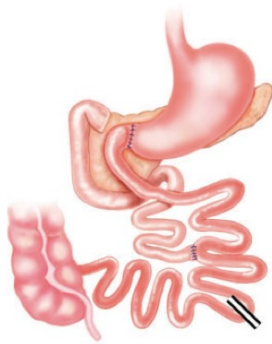


Figure 7 Schéma anatomique de la dérivation duodéno-jéjunale (Rubino *et al.*, 2010)

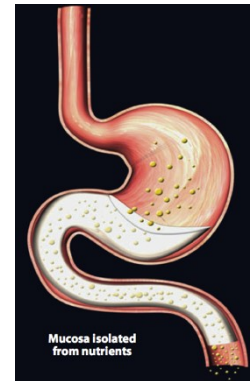


Figure 8 Schéma anatomique de la manche endoluminale (Rubino *et al.*, 2010)

De plus, certaines études suggèrent que l'activité du DPP-4 pourrait être diminuée suivant la DGRY, et ce comparativement à une restriction calorique (Alam *et al.*, 2011). Ceci pourrait être un mécanisme secondaire qui favoriserait l'augmentation des niveaux d'incrétines en circulation.

En conclusion, les effets des incrétines suivant la DGRY et la DBP sont indéniables. Les deux principales théories, dont nous venons de discuter (Alam *et al.*, 2011; Geloneze *et al.*, 2012), semblent toutes deux exercer une influence réelle sur le contrôle du DT2. Leurs mécanismes d'action, qui ne sont pas encore complètement élucidés, agissent potentiellement en synergie afin de renverser les effets de la RI à court, à moyen et à long terme.

4.1.1 Chirurgie bariatrique et autres hormones gastro-intestinales non incrétines

D'autres hormones gastro-intestinales subissent des modifications après la chirurgie. Nous traiterons des 2 principales, soit la ghréline et le PYY. Ces hormones ont des fonctions de régulation du bilan d'énergie (Scerif et al., 2011).

Les différentes études effectuées sur les concentrations de ghréline à la suite de la DGRY proposent des résultats contradictoires. Une revue extensive de littérature rapporte que les niveaux de ghréline étaient grandement réduits après la chirurgie en comparaison aux niveaux mesurés chez divers groupes de patients (poids normal, en surpoids, obèse, et ayant subi une bande gastrique) (L. M. Beckman et al., 2010). Ce phénomène serait attribuable aux changements anatomiques effectués par la DGRY au niveau de l'estomac (L. M. Beckman et al., 2010). On se rappelle que la totalité du fundus est déconnecté de la nouvelle poche gastrique formée avec la partie supérieure de l'estomac. Ce phénomène a été confirmé par Lin *et al.*; lequel ont effectué des dosages plasmatiques 10 minutes avant la séparation de l'estomac ainsi que 10 minutes après (Lin et al., 2004). Comme prévu, les niveaux de ghréline ont diminué de manière significative à la suite de la séparation de l'estomac et de la formation de la pochette gastrique. De plus, ils ont comparé la DGRY avec la gastrectomie qui implique une moins grande résection de l'estomac. Les résultats ne démontrent pas de différences significatives avant et après la gastrectomie; laquelle est l'une des étapes importantes de la DBP/CD (Lin *et al.*, 2004). On peut donc penser qu'une résection presque complète est essentielle pour faire baisser significativement les niveaux de ghréline. Par contre, en ce qui a trait à la gastrectomie effectuée dans le cadre de la DBP/CD, elle n'est pas faite de manière standard (Garcia-Fuentes et al., 2008). Elle dépend du chirurgien et de la grosseur initiale de l'estomac. Selon notre prémisse, cela risque certainement de faire varier les concentrations de ghréline post-DBP malgré le fait qu'il s'agit de la même procédure chirurgicale. Cela expliquerait pourquoi certaines études démontrent une augmentation ou aucun changement au niveau de la ghréline (Garcia-Fuentes *et al.*, 2008), tandis que d'autres rapportent une diminution des concentrations (Adami *et al.*, 2003; Kotidis *et al.*, 2006). Adami a démontré que les niveaux de ghréline étaient à la baisse les jours suivant la chirurgie.

Par contre, la concentration est revenue à son niveau initial 2 mois après la chirurgie suggérant une adaptation cellulaire de la muqueuse gastrique et des autres organes extragastriques qui produisent de la ghréline (Adami *et al.*, 2003; H. Lee *et al.*, 2006).

La baisse des niveaux de ghréline contribue certainement à maintenir le poids corporel en diminuant l'appétit et la prise alimentaire, ce qui s'avère être un avantage pour ces patients ne peuvent plus manger les mêmes quantités de nourriture qu'avant la chirurgie (H. Lee *et al.*, 2006). Le maintien du poids est bien sûr relié au contrôle du DT2 à long terme. Par contre, le rôle de la ghréline sur la résolution du DT2 à court terme semble ambigu (H. Lee *et al.*, 2006). La ghréline en étant un sécrétagogue de l'hormone de croissance pourrait induire une RI comme le fait l'hormone de croissance lorsqu'elle se situe à des niveaux supraphysiologiques comme dans l'acromégalie. Ceci n'est qu'une hypothèse qui tente d'expliquer comment la diminution de ces concentrations pourrait améliorer la SI. Selon certaines études, la ghréline stimulerait la sécrétion d'insuline (H. Lee *et al.*, 2006). Cependant, une étude récente a démontré que la ghréline pouvait diminuer la sécrétion d'insuline par la voie de l'adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) (Y. Wang *et al.*, 2010). Le rôle exact de la ghréline dans l'amélioration de la tolérance au glucose ainsi que son action sur les cellules β ne sont pas encore très bien compris. S'il y a un impact sur la SI, celui-ci semble être un mécanisme d'action secondaire qui agirait via la diminution de la néoglucogénèse et la synthèse de triglycérides hépatiques, ainsi que par une action potentielle sur les cellules adipeuses (Scerif *et al.*, 2011). De plus amples recherches seront nécessaires pour éclaircir ces mécanismes.

En ce qui concerne le PYY, la majorité des recherches font état des mêmes résultats, soit une augmentation des niveaux après la chirurgie bariatrique. Comme il a déjà été question, le PYY est diminué chez les patients obèses; et plus particulièrement chez ceux qui consomment une diète riche en lipides (Chandarana *et al.*, 2011; Reinehr *et al.*, 2007). Le PYY subit une majoration rapide de ses niveaux plasmatiques postprandiaux suivant les chirurgies bariatriques avec une composante de malabsorption (L. M. Beckman *et al.*, 2010). Cette tendance semble perdurer après la chirurgie (L. M. Beckman *et al.*, 2010). Ceci contribue à l'amélioration du poids corporel par le biais des effets centraux sur la satiété et la prise alimentaire.

4.2. Implication de la restriction calorique sévère

Tôt dans les années 90, les recherches sur l'obésité et le contrôle du DT2 ont prouvé qu'une restriction calorique sévère de 400 kcal/jour améliore à l'intérieur de quelques jours la SI, et ce indépendamment de la perte de poids (Henry et Gumbiner, 1991; Hughes, Gwynne, Switzer, Herbst et White, 1984). Selon une étude publiée en 1984, la plus grande amélioration de la glycémie à jeun se produit dans les 7 jours qui suivent une DGRY ou l'instauration d'une diète calorique sévère (Hughes *et al.*, 1984). Par contre, cette amélioration n'était pas soutenue lorsque le groupe « restriction calorique » reprenait une alimentation normale. Ceci suggère que la composante « restriction calorique » joue un rôle important dans l'amélioration rapide de la tolérance au glucose.

De plus, la BG n'entraînaient pas de résolution rapide du DT2 (Buchwald et al., 2009). Il se pourrait que la restriction calorique subie après un BG soit moins importante que dans les autres types de chirurgie.

Plus récemment, une étude à ce sujet a été menée par Isbell et ses collaborateurs (Isbell *et al.*, 2010). Leur objectif était de discriminer les effets de la restriction calorique sur l'amélioration de la SI une semaine après la DGRY. Afin de vérifier leur hypothèse, ils ont administré un repas test avant et après la chirurgie ainsi qu'avant et après 4 jours d'une diète équivalente à celle consommée durant les jours suivant l'opération. La perte de poids a été minimale et non significative pour les deux conditions expérimentales. La SI estimée par HOMA-IR s'est améliorée dans les 2 groupes de manière équivalente et significative (5,0 à 3,1 $P = 0,03$ pour la DGRY et 4,8 à 3,6 $P = 0,004$ pour la diète) (Isbell et al., 2010). La sécrétion de l'insuline en phase post prandiale s'est aussi rétablie à la suite de l'ingestion du repas test autant dans le groupe chirurgie que dans le groupe restriction calorique. Toutefois, les niveaux de GLP-1 ont seulement augmenté dans le groupe DGRY. Ce qui suggère que l'amélioration de la RI est causée en grande partie par la restriction calorique tandis que l'augmentation du GLP-1 durant la première semaine ne serait pas responsable de cette amélioration. Ces résultats sont en lien avec la théorie selon laquelle les niveaux de GLP-1 n'améliorent pas à court terme la fonction des cellules

β. Cette étude comporte quelques lacunes cependant. Premièrement, il y a une différence significative de poids entre les 2 groupes (153,2 kg pour le groupe DGRY vs 127,0 kg pour le groupe suivant une diète). Deuxièmement, le fait de comparer des DT2 et des non DT2 génère des effets confondants. Finalement, le groupe chirurgie aurait pu être son propre contrôle si les auteurs avaient servi le déjeuner avant la chirurgie; ce qui aurait ajouté de la puissance à l'étude. Toutefois, ces quelques points négatifs ne discréditent pas les résultats obtenus. Cependant, des études plus rigoureuses seront nécessaires afin de confirmer l'impact de la restriction calorique dans l'amélioration rapide de la tolérance suivant la DGRY ou la DBP.

Différents mécanismes pourraient être responsables de cette amélioration rapide de l'homéostasie du glucose. Parmi les plus importants, on retient 1) la diminution de la néoglucogenèse hépatique (Jazet, Pijl, Frölich, Romijn et Meinders, 2005), 2) le renversement des phénomènes de lipotoxicité au niveau du muscle et du foie (Gray et al., 2003) et 3) l'augmentation de la réponse à l'insuline en période postprandiale (Lara-Castro *et al.*, 2008).

En conclusion, la restriction calorique semble jouer un rôle important dans l'amélioration précoce du DT2.

4.3. Renversement de la lipotoxicité

Comme nous l'avons vu préalablement, les phénomènes de lipotoxicité sont à la base de la physiopathologie du DT2 (Carpentier, 2008a). L'altération de l'utilisation, l'emmagasiner et l'oxydation des AG entraîne une augmentation de leur concentration systémique; ce qui produit une surexposition des muscles, du foie, du pancréas et du tissu adipeux aux AG en circulation (Brassard et al., 2008). Il en résulte une infiltration lipidique ectopique dans les organes maigres ainsi qu'un excès dans le tissu adipeux (Carpentier, 2008a; Després et Lemieux, 2006). Ceci favorise le développement de la RI par les mécanismes intracellulaires déjà mentionnés (Carpentier, 2008a).

Si ce phénomène est le point central du développement du DT2, comment pourrait-il être exclu des hypothèses impliquées dans l'amélioration rapide de

l'homéostasie du glucose suivant la chirurgie bariatrique? Cependant, peu d'études se sont intéressé à ces mécanismes (Cummings et al., 2004). La complexité des protocoles nécessaires pour vérifier cette hypothèse peut expliquer cette situation. À ce jour, quelques évidences dans la littérature nous portent à croire que le métabolisme des lipides s'améliore rapidement à la suite de la chirurgie (Kashyap et al., 2003; Umeda et al., 2011). Deux prémisses pourraient expliquer la diminution des concentrations systémiques d'AG : 1) la diminution de l'apport en lipides causée par la restriction calorique et 2) la diminution de la capacité d'absorption intestinale. Ces mécanismes pourraient contribuer à améliorer la SI dans les jours suivant la chirurgie.

Une autre possibilité pourrait être l'amélioration de la fonction métabolique des tissus adipeux. En effet, les tissus adipeux des sujets diabétiques et pré-diabétiques sont caractérisés par une réduction de la capacité de l'insuline à y stimuler le stockage des acides gras circulants (Brassard et al., 2008; Carpentier, 2008a). Notre groupe de recherche a déterminé que l'intolérance aux lipides observée chez les DT2 était abolie un an après la DBP selon une mesure effectuée lors d'un clamp hyperglycémique avec une infusion intraveineuse d'héparine + Intralipid (Carpentier *et al.*, 2010). De plus, la SI était revenue à des niveaux normaux un an après la chirurgie. Seulement 5 patients ont participé à cette étude. Cela est tout de même suffisant pour nous démontrer l'effet de la réversibilité de l'intolérance intraveineuse aux lipides sur la SI. Globalement, ces résultats suggèrent une normalisation de la capacité de stockage des tissus adipeux. Ces patients obèses sévères et DT2 avaient des niveaux élevés d'AG libres en circulation à cause d'une altération dans le métabolisme des lipides caractéristique des DT2 (Brassard *et al.*, 2008).

Plusieurs mécanismes peuvent aussi expliquer l'amélioration de l'homéostasie du glucose après la chirurgie bariatrique. Tout d'abord, il a été prouvé que, un an après la DGRY, l'infiltration de lipides à l'intérieur des cellules musculaires est diminuée de 44 % (Gray *et al.*, 2003). Cette clairance des lipides ectopiques pourrait contribuer certainement à rétablir la SI à long terme. Cependant, la RI périphérique musculaire (mesurée à l'aide d'un clamp euglycémique hyperinsulinémique) ne semble pas s'améliorer dans les premières semaines suivant une DGRY, et ce malgré

une perte de poids et une amélioration significative de l'HOMA-IR (Camastra *et al.*, 2011; Dunn *et al.*, 2012; Lima *et al.*, 2010). Ceci suggère que l'amélioration à court terme de l'homéostasie du glucose serait plus probablement associée avec une augmentation de la SI hépatique plus qu'à une amélioration de la sensibilité à l'insuline périphérique musculaire. Une diminution de la production hépatique de glucose a aussi été observée et est certainement contributive à la résolution du DT2 (Dunn *et al.*, 2012). Cette amélioration au niveau de l'HOMA-IR et non de la SI périphérique a aussi été observée après 48 heures de restriction calorique sévère (Kirk *et al.*, 2009). Il est intéressant de constater qu'une augmentation de la lipolyse et de l'oxydation des lipides est observée durant les 2-3 premières semaines suivant la chirurgie bariatrique (Camastra *et al.*, 2011). Cette augmentation du métabolisme lipidique pourrait contribuer à hausser la clairance des lipides hépatiques et, ainsi renverser rapidement leurs effets lipotoxiques en cause dans la RI.

Voyons ensuite comment le groupe de Mingrone a publié une étude sur le profil lipidique suite à la chirurgie en 1997 (Mingrone *et al.*, 1997). Cependant, cette sphère de recherche a été particulièrement délaissée dans la décennie qui a suivi. Dans cette étude, sept patients obèses sévères ont été étudiés avant, trois mois après et un an après la DBP. Les niveaux d'AG non estérifiés à jeun ainsi que les triglycérides étaient diminués significativement à trois mois et à un an comparativement au niveau préopératoire (Mingrone *et al.*, 1997). Un cas clinique est aussi rapporté, à savoir le cas d'une jeune femme de poids normal avec DT2, atteinte d'une chylomicronémie (secondaire à une déficience en lipoprotéine lipase). Ces paramètres métaboliques dont la SI mesurée par clamp euglycémique hyperinsulinémique, sont rapidement redevenus normaux d'une chirurgie bariatrique. Cette amélioration de la SI étaient proportionnelle à la normalisation des triglycérides et des AG non estérifiés causée par la malabsorption des lipides. Ceci suggère donc que le rétablissement du profil lipidique contribue grandement à améliorer l'homéostasie du glucose. Afin de renforcer cette hypothèse, Scopinaro a déterminé que la muqueuse intestinale était en mesure d'absorber seulement une quantité maximale et constante de lipides, soit près de 32 % de l'apport énergétique totale provenant des lipides alimentaires (Scopinaro *et al.*, 2000).

Une étude effectuée une semaine après la chirurgie abonde dans le même sens que celle effectuée par Mingrone (Mari et al., 2006). Les résultats démontrent que les AG non estérifiés diminuent de manière significative rapidement après la DPB, et ce, pour tous les groupes (normo-glycémiques, intolérants au glucose et DT2) (Mari et al., 2006). De plus, la leptine diminue et l'adiponectine augmente significativement assez rapidement après la chirurgie (Mari *et al.*, 2006). Ceci suggère qu'il pourrait y avoir une amélioration de la fonction des cellules adipeuses avant même une perte de poids significative. Ceci expliquerait pourquoi le métabolisme des AG serait amélioré. Les recherches futures devront être menées afin de déterminer le rôle exact du tissu adipeux en postopératoire sur la résolution du DT2.

Article

Hypothèses et objectifs :

Hypothèses :

- 1- La restriction calorique sévère améliorera rapidement la sensibilité à l'insuline et la fonction des cellules β chez les patients atteints d'obésité sévère et de DT2.
- 2- La restriction calorique modulera les changements métaboliques aigus observés après la DBP. Les changements seront tributaires de l'amélioration de la sensibilité hépatique à l'insuline ainsi que de la capacité du pancréas à sécréter l'insuline.
- 3- La restriction calorique sera un mécanisme majeur expliquant le renversement du DT2. De plus, les modifications hormonales postprandiales après la chirurgie ne seront pas responsables de l'amélioration aiguë de la sensibilité à l'insuline.

Objectif général :

Déterminer la contribution de la restriction calorique dans l'amélioration de la sensibilité à l'insuline après la DBP chez les DT2.

Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch improves Insulin Sensitivity and β -Cell Function through Caloric Restriction

Charles-Étienne Plourde*, M.D.^{1,2}, Thomas Grenier-Larouche*, M.Sc.^{1,2}, Dominique Caron-Dorval², Simon Biron, M.D.², Simon Marceau, M.D.², Stéfan Lebel, M.D.², Laurent Biertho, M.D.², André Tchernof, Ph.D.², Denis Richard, Ph.D.², André C. Carpentier, M.D.¹

¹ *Department of Medicine, Division of Endocrinology, Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel, Université de Sherbrooke, Québec, Canada*

² *Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval, Québec, Canada*

* *Contributed equally.*

Running title: Early anti-diabetic mechanism of biliopancreatic diversion

Key words: Bariatric surgery; biliopancreatic diversion with duodenal switch; type 2 diabetes; insulin resistance; beta-cell function; caloric restriction.

<u>Word count:</u>	Main text: 3500	Abstract : 200
<u>Number of tables:</u>	3	
<u>Number of figures:</u>	1	

Address correspondence to:

Dr. André C. Carpentier
Division of Endocrinology
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
Sherbrooke, Québec, Canada J1H 5N4
Tel:1 (819) 564 5244
Fax:1 (819) 564 5292

E-mail: andre.carpentier@usherbrooke.ca

Conflict of interest: LB and AT currently hold a research chair in bariatric and metabolic surgery (Ethicon Endosurgery - Johnson & Johnson). **The other authors have declared that no conflict of interest exists related to the content of this manuscript.**

ABSTRACT

Objective: To assess the rapid improvement of insulin sensitivity and β -cell function following biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD-DS) and determine the role played by caloric restriction in these changes.

Design and methods: Standard meals were administered before and on day 3, 4 and 5 after BPD-DS to measure total caloric intake, glucose excursion, insulin sensitivity and secretion in matched type 2 diabetes and normoglycemic (NG) subjects. In a second set of study, other subjects with type 2 diabetes had the same meal tests prior to and after a 3-day caloric restriction identical to that observed after BPD-DS and then 3 days after actually undergoing BPD-DS.

Results: Improvement of HOMA-IR occurred at day 3 after BPD-DS in diabetes and after 3 days of caloric restriction. The Disposition Index (DI) improved rapidly in diabetes after BPD-DS and to a similar extent after caloric restriction. DI was higher and did not change after BPD-DS in NG. Changes in glucagon-like peptide-1, gastric inhibitory peptide, peptide tyrosine tyrosine, ghrelin and pancreatic polypeptide levels were not associated with modulation of DI in the participants.

Conclusions: Caloric restriction is the major mechanism underlying the early improvement of insulin sensitivity and β -cell function after BPD-DS in type 2 diabetes.

RÉSUMÉ

Objectif: Caractériser l'amélioration rapide de la sensibilité à l'insuline et la fonction des cellules β du pancreas après la dérivation biliopancréatique avec commutation duodénale (DBP-CD). De plus, nous avons voulu déterminer le rôle de la restriction calorique dans ces changements métaboliques.

Méthodologie : Un repas test était administré avant et après la DBP-CD soit au jour 3-4-5 post-opératoire afin de mesurer l'apport calorique, les courbes d'excursion glycémique ainsi que la sensibilité et la sécrétion d'insuline. Nous avons un groupe (diabétique de type 2) DT2 pairé à des sujets normo glycémiques (NG). Dans une autre étude effectuée parallèlement, un autre groupe de DT2 a subi le même repas test avant et après une restriction calorique identique à celle mesurée en post-opératoire. Ce même groupe était aussi en post opératoire.

Résultats : Nous avons observé une amélioration du HOMA-IR chez les DT2 au jour 3 post DBP-CD ainsi qu'après la restriction calorique. L'index de disposition (ID) s'améliore rapidement chez les DT2 autant après la DBP-CD qu'après la restriction calorique. L'ID était plus haut chez les NG et ne changeait pas suivant la DBP. Les changements du glucagon like peptide-1 (GLP-1), du gastric inhibitory peptide (GIP), du peptide tyrosine tyrosine (PYY), la ghrelin et du polypeptide pancréatique n'étaient pas associés avec la variation de l'ID observé chez les participant

Conclusion : Il s'est avéré que l'amélioration de la résistance à l'insuline et de la fonction des cellules β sont similaires après trois jours de restriction calorique comparativement avec la DBP; et ce indépendamment des changements au niveau des incrétines. La restriction calorique est donc un mécanisme majeur dans la résolution du DT2 après la DBP.

Introduction

Biliopancreatic diversion (BPD) induces profound weight loss in morbidly obese patients and is undoubtedly the most effective therapeutic modality to date for the treatment of type 2 diabetes (1), with reported rates of type 2 diabetes resolution as high as 98.9 % (2). BPD normalizes insulin sensitivity and improves β -cell glucose sensitivity and glucose homeostasis within one week after surgery, prior to large amount of weight loss (3, 4). This robust anti-diabetic effect of BPD is associated with significant increases in glucagon like peptide-1 (GLP-1) secretion but reduced gastric inhibitory peptide (GIP) levels (4). This early increase in GLP-1 secretion also seen after other effective bariatric surgical procedures, namely Roux-in-Y gastric bypass (RYGB) and sleeve gastrectomy, has been suggested to contribute to the very rapid and sustained improvement in glucose homeostasis (5, 6, 7, 8). However, at identical weight loss, RYGB did not appear to lead to better improvements in insulin sensitivity and β -cell function compared to gastric banding despite the increase in GLP-1 secretion observed only in the former (9), suggesting that other factors could explain the beneficial effects of RYGB on glucose metabolism.

Severe caloric restriction may also explain the very rapid improvement in glucose metabolism. A 3-day caloric restriction similar to that observed after RYGB results in the same degree of improvement of homeostasis model assessment index of insulin resistance (HOMA-IR) than that occurring after RYGB (10). A recent study also demonstrated similar improvement in insulin sensitivity and secretion in subjects with type 2 diabetes undergoing RYGB or severe caloric restriction that achieved similar weight loss (11). However, it is not clear as to whether a comparable food restriction effect can be seen following BPD. Because of the superior anti-diabetic effect of BPD compared to other bariatric surgical procedures (1) and the profound improvement of muscle insulin resistance despite minimal weight loss that appears to be unique to BPD among bariatric surgical procedures (6), recovery in glucose homeostasis with BPD may not be explained solely by caloric restriction.

No previous study has documented the effect on insulin sensitivity and β -cell function of BPD with duodenal switch (BPD-DS), a procedure that improves weight loss and reduces complications of the BPD procedure (12, 13). The aim of the present study was 1) to carefully

document the time course of improvement of insulin sensitivity and β -cell function and caloric restriction that occurs early after BPD-DS and 2) to determine whether caloric restriction alone can reproduce and is sufficient to explain the early anti-diabetic effects of BPD-DS.

Methods

Recruitment and research design

We selected 26 severe obese subjects eligible for BPD-DS from the *Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec* (CRIUCPQ). Nine type 2 diabetic and nine NG subjects matched for weight, age and gender were selected for the pilot study (see below) to control for the normal insulin sensitivity and β -cell response following BPD-DS. Eight other subjects with type 2 diabetes were selected for the caloric restriction study. All participants had stable weight for two months prior to surgery. An isocaloric hypo-residual diet (60% as carbohydrates, 16% as proteins and 24% as lipids) was administered 2 days prior to the BPD-DS and caloric restriction protocols in all participants. Subjects with abnormal kidney, hepatocellular, thyroid function, cardiovascular complication, poorly controlled lipid disorder, hypertension or diabetes (HbA1c over 9%), treated with insulin, thiazolidinedione, GLP-1 agonist, dyopeptidyl peptidase-IV inhibitor, beta-blocker, anti-psychotic medications, systemic glucocorticoids, or having any uncontrolled medical, surgical or psychiatric condition were excluded. Any acute surgical or medical complication in the first 5 days after BPD-DS also led to exclusion. All subjects provided written, informed consent to participate in the study. The protocols were approved by the CRIUCPQ ethic review board.

In the pilot study, subjects were studied prior to and on day 3, 4 and 5 after BPD-DS. All testing for postprandial glucose, insulin, C-peptide and gastro-intestinal hormones responses were performed after an overnight 12-hour fast using a standardized meal based on typical breakfast ingested after BPD-DS. The meal test contained Corn Flakes cereals, 2% milk, orange juice and fruit compote for a total of 295 kcal including 57 g of carbohydrate, 10 g of protein and 4 g of lipid, as calculated from food labels. All participants consumed integrally this test meal prior to BPD-DS. However, because of the restrictive effect of BPD-DS on food intake, only part of this test meal was consumed by the participants on day 3, 4 and 5 after surgery (see **Supplemental Table 1** for the average calorie and macronutrient intake during test meals). All oral and

intravenous caloric intakes during the first 5 days after BPD-DS were recorded and the caloric and macronutrient content calculated using the MicroGesta software (MicroGesta version 3.1, 2011, Dietary manager software, Québec, Canada). The average total daily intake of the participants prior to and on day 1 to 4 after BPD-DS is reported in **Supplemental Table 2**. One of the participants with type 2 diabetes could not be studied on day 5 after BPD-DS because of problems with i.v. access.

The caloric restriction study included four standard meal tests performed in the same individuals with type 2 diabetes: (1) a full breakfast (295 kcal), prior to any intervention (approximately 2 months before surgery); (2) a meal test that matched the average quantity of test meal ingested on day 3 after BPD-DS in the pilot study (see **Supplemental Table 1** – 98 kcal, 18 g of carbohydrate, 4 g of protein and 1 g of lipid – acute restriction study) performed within two months before BPD-DS; (3) a calorie-restricted meal test (98 kcal) after 3 days of caloric restriction that matched exactly the average intake observed over the first three days after BPD-DS in the pilot study (NaCl 0.9% at 30 ml/hour + Dextrose 5% at 60 ml/hour + oral intake as described in **Supplemental Table 2**) (3-day caloric restriction study) performed within two months before BPD-DS; (4) on day 3 after BPD-DS. Post-surgical data in two participants with type 2 diabetes were not available because of early surgical complications. I.v. Dextrose was stopped 2 hours before all test meals.

Sample collection and analysis

Blood samples were collected in tubes on ice with appropriate enzymatic inhibitors (dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, aprotinin, or HCl) at fasting, -30 and 0 min and every 30 min during 3 hours after ingestion of the meal test. At each time point, concentration of glucose (by hexokinase method, Roche Glucose Analyzer), insulin, C-peptide, leptin, pancreatic polypeptide (PP), glucagon, glucose-dependent insulintropic peptide (GIP) (by Luminex LX200 multiplex immunoassays, Millipore, Billerica, MA), acylated ghrelin, total protein tyrosine tyrosine (PYY) (by radioimmunoassay, Millipore, Billerica, MA), and total glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (by ELISA, Millipore, Billerica, MA) were determined. Body composition was assessed with a bio-impedance scale (InBody520, body composition analyzer, Biospace, Los Angeles, California) calibrated for subjects with severe obesity. Indirect calorimetry (Applied Electrochemistry Inc.

Analyzer O₂/S-3A-CO₂/CD-3A Ametek, Pittsburg, PA, USA with a spirometric module/flow transducer K-520, KL Engineering, CA, USA) was used to measure basal metabolic rate. Habitual daily caloric intake at baseline was measured using a food frequency questionnaire (FFQ) and a 3-day food diary (14). Physical activity level was assessed using a leisure time physical activity questionnaire (15).

Calculations

The Matsuda index was used to estimate insulin sensitivity from test meals (16, 17). HOMA-IR was also calculated as an estimate of insulin resistance using the following equation: fasting plasma insulin (U/l) x fasting plasma glucose (mmol/l)/22.5 (18). Insulin secretion rate (ISR) was determined using deconvolution of plasma C-peptide levels with standard 2-compartmental kinetic parameters as previously published (19). The insulin secretion index (ISI) was calculated as the ISR area under the curve (AUC) / glucose AUC over 180 minutes as it was shown that integration of insulin secretion response over a prolonged period (as opposed to the first 30 minutes after the meal) is important in subjects who had a bariatric surgical procedure because of changes in intestinal glucose absorption rate (9). The Disposition Index (DI), an index of β -cell function (20, 21), was calculated as $ISI \times \text{Matsuda index}$ or $ISI/\text{HOMA-IR}$. Total and incremental AUCs were calculated according to the trapezoidal rule using GraphPad Prism version 5.0d (San Diego, CA). Delta values were obtained by subtracting the HOMA-IR, ISI and DI measurements obtained in acute restriction, 3 days after restriction and 3 days after BDP protocols to pre-operative meal test.

Statistical analyses

Wilcoxon test was used to compare baseline data between the matched NG and type 2 diabetes participants. Mann Whitney test was used to compare the diabetic groups of the pilot and caloric restriction studies. Two-way ANOVAs for repeated measures with group (NG vs. type 2 diabetes), time (pre-BPD-DS, day 3, 4 and 5 post-BPD-DS) and interaction as dependent variables with Dunnett post-hoc tests were performed to analyze data from the pilot study. One-way ANOVA with Dunnett post-hoc tests or Kruskal Wallis analysis (when appropriate) with Dunns post-hoc tests, were performed to determine differences between the three experimental meal tests (acute restriction, 3-days caloric restriction, and day 3 after BPD-DS) and the control

meal test in the caloric restriction study. Two-tailed P values < 0.05 were considered significant. All analyses were performed using GraphPad Prism, version 5.00 for Windows (San Diego, CA) or JMP software for Windows, version 7.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

Results

Characteristics of participants

Weight, body composition (body mass index, fat and lean mass), age, gender, caloric intake, physical activity and basal metabolic rate did not differ between the NG and type 2 diabetes groups (pilot study) or between the two diabetic groups (pilot vs. caloric restriction study) (**Table 1**). As expected, fasting glycaemia and HbA1C were lower in NG vs. type 2 diabetes but did not differ between the two diabetic groups. All participants tended to loose weight after BPD-DS and after 3 days of caloric restriction, but this was significant only on day 5 post-BPD-DS (**Table 1**). The absence of significant weight loss in the first 3 to 4 days after BPD-DS may be due to i.v. fluid administration during the peri-operative period.

Glucose homeostasis and β -cell function assessment

BPD-DS reduced the Matsuda index (**Figure 1A**) and HOMA-IR (**Supplemental Figure 1A**) as soon as day 3 following the surgery both in NG and type 2 diabetes participants with further improvement up to day 5 after BPD-DS. ISI (**Figure 1B**) declined rapidly after BPD-DS in both groups, with a trend for more rapid decline in type 2 diabetes (interaction $P = 0.06$). DI calculated with the Matsuda index (**Figure 1C**) or with HOMA-IR (**Supplemental Figure 1C**) increased towards NG levels in type 2 diabetes over the first 5 days after BPD-DS (Dunnett's $P < 0.05$ before BPD-DS vs. 5 days post-BPD-DS) while remaining stable in NG (interaction $P = 0.07$). Fasting plasma glucose, insulin, C-peptide and post-prandial glucose, insulin and C-peptide AUC declined significantly after BPD-DS in both groups (not shown).

Matsuda index, ISI and DI from the caloric restriction study are shown as change from the control meal test (**Figure 1D, E and F**, respectively, and **Supplemental Table 3**). The Matsuda index was significantly reduced after 3 days of caloric restriction and on day 3 after BPD-DS (Dunnett's $P < 0.05$). ISI was significantly reduced after 3 days of caloric restriction, on day 3 after BPD-DS and with acute restriction (Dunnett's $P < 0.05$). DI increased similarly after 3 days

of caloric restriction and on day 3 after BPD-DS (Dunnett's $P < 0.05$). Fasting plasma insulin, C-peptide and post-prandial glucose, insulin and C-peptide AUCs declined significantly after 3 days of caloric restriction and on day 3 post-BPD-DS (not shown). The same trends were observed with the use of HOMA-IR for insulin resistance and to calculate the DI (**Supplemental Figure 1D and F**, and **Supplemental Table 3**).

Gastrointestinal hormone response after DBP-DS in type 2 diabetes and NG in the pilot study (Table 2)

Fasting glucagon concentrations increased similarly in type 2 diabetes and NG after BPD-DS ($P < 0.001$) without change in postprandial AUC. Fasting and postprandial GLP-1 AUC levels increased rapidly and similarly after BPD-DS in both NG and type 2 diabetes ($P < 0.02$). Fasting PYY and GIP levels did not significantly change, but PYY postprandial AUC increased and GIP postprandial AUC decreased after BPD-DS in both the NG and type 2 diabetes groups ($P < 0.001$). Fasting acylated ghrelin levels decreased after BPD-DS only in NG (interaction $P = 0.009$), but postprandial AUC did not change in either NG or type 2 diabetes. Fasting and postprandial AUC of pancreatic polypeptide (PP) levels decreased significantly in both groups after BPD-DS ($P < 0.01$).

Gastrointestinal hormone response in type 2 diabetes in the caloric restriction study (Table 3)

Fasting glucagon, but not postprandial AUC, was increased only on day 3 after BPD-DS ($P = 0.0005$). Postprandial total GLP-1 and PYY AUC also increased significantly on day 3 after BPD-DS ($P < 0.05$) but not after 3 days of CR. GLP-1 fasting levels increased on day 3 after BPD-DS but not with CR ($P = 0.007$). Fasting GIP levels were not affected whereas postprandial GIP AUC were lower after acute caloric restriction, after 3 days of caloric restriction and on day 3 after BPD-DS ($P < 0.0001$). Fasting PP levels were not affected but postprandial AUC was reduced only on day 3 after BPD-DS ($P = 0.005$). Acylated ghrelin levels were not affected by the 3 interventions, but fasting level was decreased after BPD-DS ($P = 0.007$).

Discussion

We demonstrate for the first time that improvements in insulin sensitivity and β -cell function observed within one week after BPD-DS in subjects with type 2 diabetes (3, 4) can be attributable to profound caloric restriction and are independent of increases in GLP-1 and PYY secretion. Despite the very important and rapid anti-diabetic effects associated with BPD (reviewed in (6)), our results thus show that caloric restriction *per se* is sufficient to explain the very rapid anti-diabetic effects of BPD. Our results are convergent with those of Isbell et al. (10) who demonstrated that short-term reduction of HOMA-IR with RYGB was recapitulated by matched caloric restriction. HOMA-IR was also improved similarly one month after RYGB and after equivalent weight loss induced by a hypocaloric diet in type 2 diabetes (22). Bradley et al. (9) recently demonstrated elegantly that insulin sensitivity and β -cell function improved equivalently after matched weight loss with RYGB and gastric banding. Very similar results were also achieved in subjects with type 2 diabetes undergoing RYGB vs. a very low calorie diet that achieved the same weight loss (11). In the latter four studies (9, 10, 11, 22) as in the present study, equivalent improvement in insulin sensitivity and β -cell function occurred with RYGB or BPD-DS vs. caloric restriction or a purely gastric restriction surgical procedure despite large increases in GLP-1 secretion in the former and no change in GLP-1 secretion in the latter. In another study, BPD led to more important improvements in fasting glucose and insulin sensitivity than diet in obese subjects, but weight loss was also more important after the former (23). Thus, at least over the short term, caloric restriction appears to be the main anti-diabetic mechanism of the most effective bariatric surgery procedures, including BPD-DS. Short-term caloric restriction rapidly induces hepatic insulin sensitization and reduces hepatic glucose production (24) and intrahepatic lipid content (25). It is nevertheless likely that modulation of GLP-1, PYY and/or other gastrointestinal hormones contributes to maintain the improvement in satiety that is essential for the maintenance of effective caloric restriction and weight loss over the long term after RYGB and BPD without or with DS. A very recent study demonstrated that DI assessed using oral glucose challenge is fully and rapidly normalized while DI assessed using i.v. glucose challenge is not fully normalized following RYGB (26). The latter supports the importance of a gastro-intestinal tract-mediated factor in improvement of β -cell function after bariatric surgery.

Support for a role of enhanced GLP-1 secretion in the anti-diabetic effects of RYGB and BPD stems from experimental work using the GLP-1 antagonist exendin 9-39 showing enhanced GLP-

1 action on insulin secretion after RYGB (27). Experimental work using gastric vs. jejunal tube feeding after RYGB indicates that the increase in GLP-1 secretion is caused by rapid access of the alimentary bolus to the jejunum after this procedure (28). The insulinotropic effect of GLP-1 and GIP can be blunted by a high fat diet in humans, suggesting that impaired incretin effect can be the result of insulin resistance and not necessarily a primary cause of type 2 diabetes (29). Weight loss induced by caloric restriction with or without increases in energy expenditure was also previously shown to improve β -cell function together with improvement in insulin sensitivity in obese subjects without and with type 2 diabetes (30, 31). Despite the suggestion of increased diet-induced thermogenesis after BPD, total energy expenditure is not increased after this procedure compared to weight loss induced by diet alone, (23) suggesting that sustained caloric restriction and/or malabsorption is the major if not the sole mechanism for weight loss after bariatric surgery. The small human trials that have tested the efficacy of duodenal-jejunal bypass, a procedure devoid of any gastric restriction but associated with increased GLP-1 secretion, were associated with modest weight loss (approximately 7% within one year) and low rates of type 2 diabetes resolution (in the order of 5%) with incomplete resolution of β -cell function (32, 33). These results approach those observed with treatment of type 2 diabetes with GLP-1 agonists (34). These evidences are in favour of a modest role for enhanced GLP-1 secretion that cannot account alone for the very profound anti-diabetic effects of BPD and also support the conclusions of the present study.

GIP levels were found to be very low after BPD-DS in the present study and may have therefore mitigated the total incretin effect. However, BPD has more pronounced anti-diabetic effects than RYGB despite the large increase in both GLP-1 and GIP in the latter. PYY is an anorexigen hormone co-secreted with GLP-1 by intestinal L-cells. The observation of a postprandial increase of PYY made in the present study after BPD as also been reported by others (35). PYY central action on satiety may possibly have long-term effects on weight reduction. The short and long-term impact of change in ghrelin on type 2 diabetes resolution is not clear because normalization of ghrelin levels was reported at 2 months after surgery (36). A recent study demonstrated an inverse correlation between PP plasma level and β -cell function (37). The lower PP plasma level noted after BPD-DS in our study could be associated with both improvements of β -cell function and/or low caloric intake. The exact role of PP will need further investigation.

The strength of our study is the carefully documented sequential improvement over the first 5 days after BPD-DS in glucose tolerance, insulin sensitivity and β -cell function using the DI in subjects with type 2 diabetes *vs.* NG participants as controls. We ruled out the potential confounding influence of acute restriction of test meal intake that occurs shortly after surgery on β -cell response. We also included sequential assessment of all conditions in the same individual with type 2 diabetes finally undergoing BPD-DS, whereas previous studies assessing the effect of caloric restriction included separate control groups (10, 11, 22). The limitations of our study include the small number of participants, the confounding effect of stress induced by surgery and the absence of long-term evaluation of the anti-diabetic effects of BPD-DS in our participants. We were not able to apply more robust methods for assessment of muscle insulin sensitivity such as euglycemic hyperinsulinemic clamp because of the logistical and clinical constraints of performing this procedure sequentially in the immediate post-operative period together with assessment of β -cell response to a meal. Change in HOMA-IR especially over a few days after bariatric surgery probably reflects changes in hepatic, not muscle, insulin sensitivity (6, 7). Assessment of β -cell function using determination of DI after an oral challenge has been well validated in prospective studies (30, 31). In the present study, we used standardized mixed meals that reflect typical in-hospital diet after BPD-DS but differ from the liquid meals or glucose challenges usually employed to assess postprandial DI. We also opted to integrate the insulin secretion response over 180 minutes after the meal as rates of glucose absorption can be substantially modified by bariatric surgery procedures leading to increased insulin and glucose excursion during the first postprandial hour (9). Finally, the metabolic effects of BPD-DS may not be completely superimposable to those of BPD alone and the present study cannot exclude long-term metabolic benefits of BPD-DS independent of caloric restriction and weight loss.

Conclusion

Our results confirm that caloric restriction is a major mechanism of type 2 diabetes resolution shortly after malabsorptive bariatric surgery. Insulin sensitivity and β -cell function improve as soon as three days after BPD-DS. This very rapid metabolic improvement is independent of incretin modulation, but a role for the latter in the maintenance of weight loss and the anti-diabetic effect of BPD-DS over time cannot be ruled out at the moment.

Author contributions: C-E.P. researched data and wrote the manuscript; T.G-L. researched data and wrote the manuscript; D.C-D. researched data and reviewed the manuscript; S.B., S.M., S.L., L.B., A.T. and D.R. reviewed and edited the manuscript; A.C.C. designed the study, reviewed and edited the manuscript.

Acknowledgements:

This work was funded by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR). A.C.C. is the recipient of the CIHR-GSK Chair in Diabetes. D.R. is the recipient of the the CIHR-Merck Frosst Research Chair on Obesity. L.B. and A.T. are the recipients of the Research Chair in Bariatric and Metabolic Surgery (Ethicon Endosurgery - Johnson & Johnson). A.C.C. is the guarantor and takes full responsibility for this work.

REFERENCES

1. Mingrone G, Panunzi S, De GA, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, *et al.* Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;**366**: 1577-1585.
2. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, *et al.* Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;**292**: 1724-1737.
3. Mari A, Manco M, Guidone C, Nanni G, Castagneto M, Mingrone G, *et al.* Restoration of normal glucose tolerance in severely obese patients after bilio-pancreatic diversion: role of insulin sensitivity and beta cell function. *Diabetologia* 2006;**49**: 2136-2143.
4. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, Iaconelli A, Gniuli D, Mari A, *et al.* Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes* 2006;**55**: 2025-2031.
5. Laferrere B. Diabetes remission after bariatric surgery: is it just the incretins? *Int J Obes (Lond)* 2011;**35 Suppl 3**: S22-S25.
6. Bradley D, Magkos F, Klein S. Effects of bariatric surgery on glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Gastroenterology* 2012;**143**: 897-912.
7. Dirksen C, Jorgensen NB, Bojsen-Moller KN, Jacobsen SH, Hansen DL, Worm D, *et al.* Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia* 2012;**55**: 1890-1901.
8. Rhee NA, Vilsboll T, Knop FK. Current evidence for a role of GLP-1 in Roux-en-Y gastric bypass-induced remission of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;**14**: 291-298.
9. Bradley D, Conte C, Mittendorfer B, Eagon JC, Varela JE, Fabbrini E, *et al.* Gastric bypass and banding equally improve insulin sensitivity and beta cell function. *J Clin Invest* 2012;**122**: 4667-4674.
10. Isbell JM, Tamboli RA, Hansen EN, Saliba J, Dunn JP, Phillips SE, *et al.* The importance of caloric restriction in the early improvements in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Care* 2010;**33**: 1438-1442.
11. Jackness C, Karmally W, Febres G, Conwell IM, Ahmed L, Bessler M, *et al.* Very Low-Calorie Diet Mimics the Early Beneficial Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass on Insulin Sensitivity and beta-Cell Function in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes* 2013;**62**: 3027-3032.

12. Marceau P, Hould FS, Simard S, Lebel S, Bourque RA, Potvin M, *et al.* Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg* 1998;**22**: 947-954.
13. Marceau P, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Lescelleur O, *et al.* Duodenal switch improved standard biliopancreatic diversion: a retrospective study. *Surg Obes Relat Dis* 2009;**5**: 43-47.
14. Goulet J, Nadeau G, Lapointe A, Lamarche B, Lemieux S. Validity and reproducibility of an interviewer-administered food frequency questionnaire for healthy French-Canadian men and women. *Nutr J* 2004;**3**: 13.
15. Richardson MT, Leon AS, Jacobs DR, Jr., Ainsworth BE, Serfass R. Comprehensive evaluation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994;**47**: 271-281.
16. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes care* 1999;**22**: 1462-1470.
17. Maki KC, McKenney JM, Farmer MV, Reeves MS, Dicklin MR. Indices of insulin sensitivity and secretion from a standard liquid meal test in subjects with type 2 diabetes, impaired or normal fasting glucose. *Nutr J* 2009;**8**: 22.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;**28**: 412-419.
19. Carpentier AC, Bourbonnais A, Frisch F, Giacca A, Lewis GF. Plasma nonesterified Fatty Acid intolerance and hyperglycemia are associated with intravenous lipid-induced impairment of insulin sensitivity and disposition index. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;**95**: 1256-1264.
20. Bergman RN, Ader M, Huecking K, Van Citters G. Accurate assessment of beta-cell function: the hyperbolic correction. *Diabetes* 2002;**51 Suppl 1**: S212-S220.
21. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;**46**: 3-19.
22. LaFerrere B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, *et al.* Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;**93**: 2479-2485.
23. Iesari S, le Roux CW, De Gaetano A, Manco M, Nanni G, Mingrone G. Twenty-four hour energy expenditure and skeletal muscle gene expression changes after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;**98**: E321-327.

24. Jazet IM, Pijl H, Frolich M, Romijn JA, Meinders AE. Two days of a very low calorie diet reduces endogenous glucose production in obese type 2 diabetic patients despite the withdrawal of blood glucose-lowering therapies including insulin. *Metabolism* 2005;**54**: 705-712.
25. Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan SM, Patterson BW, Klein S. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology* 2009;**136**: 1552-1560.
26. Dutia R, Brakonietcki K, Bunker P, Paultre F, Homel P, Carpentier AC, *et al.* Limited recovery of beta-cell function after gastric bypass despite clinical diabetes remission. *Diabetes* 2013.
27. Salehi M, Prigeon RL, D'Alessio DA. Gastric bypass surgery enhances glucagon-like peptide 1-stimulated postprandial insulin secretion in humans. *Diabetes* 2011;**60**: 2308-2314.
28. Hansen EN, Tamboli RA, Isbell JM, Saliba J, Dunn JP, Marks-Shulman PA, *et al.* Role of the foregut in the early improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;**300**: G795-G802.
29. Hansen KB, Vilsboll T, Bagger JL, Holst JJ, Knop FK. Impaired incretin-induced amplification of insulin secretion after glucose homeostatic dysregulation in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**: 1363-1370.
30. Utzschneider KM, Carr DB, Barsness SM, Kahn SE, Schwartz RS. Diet-induced weight loss is associated with an improvement in beta-cell function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;**89**: 2704-2710.
31. Kitabchi AE, Tempresa M, Knowler WC, Kahn SE, Fowler SE, Haffner SM, *et al.* Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes* 2005;**54**: 2404-2414.
32. Geloneze B, Geloneze SR, Chaim E, Hirsch FF, Felici AC, Lambert G, *et al.* Metabolic surgery for non-obese type 2 diabetes: incretins, adipocytokines, and insulin secretion/resistance changes in a 1-year interventional clinical controlled study. *Ann Surg* 2012;**256**: 72-78.
33. Klein S, Fabbrini E, Patterson BW, Polonsky KS, Schiavon CA, Correa JL, *et al.* Moderate effect of duodenal-jejunal bypass surgery on glucose homeostasis in patients with type 2 diabetes. *Obesity* 2012;**20**: 1266-1272.

34. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;**344**: d7771.
35. Cummings DE. Endocrine mechanisms mediating remission of diabetes after gastric bypass surgery. *Int J Obes (Lond)* 2009;**33 Suppl 1**: S33-40.
36. Adami GF, Cordera R, Marinari G, Lamerini G, Andraghetti G, Scopinaro N. Plasma ghrelin concentratin in the short-term following biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2003;**13**: 889-892.
37. Kahleova H, Mari A, Nofrate V, Matoulek M, Kazdova L, Hill M, *et al*. Improvement in beta-cell function after diet-induced weight loss is associated with decrease in pancreatic polypeptide in subjects with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2012;**26**: 442-449.

LEGENDS

Figure 1 – Effect of biliopancreatic diversion with duodenal switch on the Matsuda index (**A**), insulin secretion index (ISI, AUC insulin secretion rate/AUC glucose) (**B**) and disposition index (DI, ISI \times Matsuda index) (**C**) in obese subjects with type 2 diabetes (T2D, closed bars, n = 9) and normal glucose levels (NG, n = 9) before surgery (Pre-op) and 3 (D3), 4 (D4) and 5 days (D5) after surgery. Difference from preoperative values of Matsuda index (**D**), ISI (**E**) and DI (**F**) in subjects with type 2 diabetes who underwent a meal test of identical caloric and macronutrient composition than that consumed after surgery (acute restriction, n = 8) and of identical caloric restriction over 3 days than that observed over the first 3 days after surgery (3D post-restriction, n = 8), and after an identical meal test on day 3 post-BPD-DS (3D after BPD-DS, n = 14). Values are mean \pm SEM. Two-way ANOVAs for repeated measures with group (NG vs. T2D), time (pre-BPD-DS, day 3, 4 and 5 post-BPD-DS) and interaction as dependent variables. Dunnett post-hoc test was performed for pilot study. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs. Before BDP. One-way ANOVA with Dunnett post-hoc test (**E,F**) or Kruskal-Wallis with Dunn post-hoc test (**D**) were performed for caloric restriction study. * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs. baseline meal test.

Table 1 - Characteristics of patients					
	T2D pilot	NG pilot	<i>P</i> T2D vs. NG	T2D caloric restriction	<i>P</i> T2D vs. T2D
n	9	9		8	
Gender (M:F)	5 : 4	4 : 5	0.63	3 : 5	0.45
Age (yr)	40.8 ± 2.6	38.1 ± 2.6	0.34	43.3 ± 3.0	0.62
Weight prior to BPD-DS (kg)	131.9 ± 6.3	129.9 ± 6.1	0.82	134.8 ± 5.7	0.99
Weight D3 (kg)	131.5 ± 6.4	130.6 ± 6.1	0.91	136.4 ± 7.6	0.79
BWL (%)	0.3 ± 0.8	-0.5 ± 0.5	0.25	-0.8 ± 1.1	0.28
Weight D4 (kg)	130.3 ± 6.2	128.3 ± 6.1	0.91	-	-
BWL (%)	1.2 ± 0.8	1.3 ± 0.6	0.92	-	-
Weight D5 (kg)	128.9 ± 6.1*	126.8 ± 5.9*	0.82	-	-
BWL (%)	2.3 ± 0.6*	2.4 ± 0.6*	0.87	-	-
Weight after 3D caloric restriction (kg)	-	-	-	132.8 ± 4.7	
BWL (%)	-	-	-	1.5 ± 0.3	-
BMI (kg/m ²)	50.0 ± 1.2	46.3 ± 1.7	0.50	48.1 ± 1.8	0.25
Fat mass (kg)	62.0 ± 3.1	64.0 ± 3.7	0.42	67.8 ± 5.2	0.46
Lean mass (kg)	70.8 ± 5.6	65.5 ± 3.3	0.57	67.8 ± 2.6	0.73
BMR (kcal/d)	2320 ± 165	2130 ± 142	0.54	2248 ± 61	0.75
Calorimetry					
LTPA	304 ± 93	267 ± 65	0.68	244 ± 62	0.99
Intake pre-op (kcal/d)	2610 ± 185	3091 ± 383	0.84	2185 ± 123	0.40
Fasting glycaemia (mmol/liter)	6.6 ± 0.3	4.9 ± 0.1	0.004	7.1 ± 0.4	0.24
Glucose 2h post-OGTT (mmol/liter)	11.9 ± 1.2	5.3 ± 0.5	0.008	n/a	-
HbA1C (%)	6.7 ± 0.2	5.7 ± 0.07	0.004	6.3 ± 0.2	0.38
TC (mmol/liter)	5.4 ± 0.4	4.6 ± 0.3	0.09	4.1 ± 0.3	0.05
HDL (mmol/liter)	1.1 ± 0.05	1.1 ± 0.08	1.00	0.98 ± 0.05	0.08
LDL (mmol/liter)	3.3 ± 0.3	2.8 ± 0.2	0.20	2.4 ± 0.2	0.02
TG (mmol/liter)	2.2 ± 0.4	1.5 ± 0.3	0.15	1.9 ± 0.2	0.62
ALT (IU/liter)	53 ± 14	36 ± 7	0.20	43 ± 8	0.79
Hematocrit (%)	43 ± 0.9	41 ± 0.9	0.19	38 ± 1	0.02
Hemoglobin (g/liter)	146.3 ± 2.3	139.8 ± 3.6	0.26	131.1 ± 3.9	0.02
TSH (μIU/ml)	2.9 ± 0.5	2.3 ± 0.4	0.49	2.1 ± 0.4	0.11

Table 1 - Characteristics of patient at baseline and weight after biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD-DS) and after 3 days of matched caloric restriction. Results are presented as mean ± SEM. Gender *P* value was obtained by chi-square test and all others were obtained using a Wilcoxon (T2D vs. NG) or a Mann Whitney (T2D in the pilot vs. T2D in the caloric restriction study). Weight loss post-DBP-DS was analysed using a non-parametric Friedman one-way ANOVA for repeated measures. * *P* < 0.05 vs. weight before BPD-DS. T2D: Type 2 diabetes; NG: Normoglycemic; D3: Day 3 after BPD-DS; D4: Day 4 after BPD-DS; D5: Day 5 after BPD-DS; BMR: Basal metabolic rate; BWL: body weight loss; LTPA: Leisure time physical activity; OGTT: Oral glucose tolerance test; HbA1c:

Glycated Hemoglobin; TC: Total Cholesterol; HDL-c: High Density Lipoprotein; LDL: Low density Lipoprotein; TG: Triglyceride; ALT: alanine aminotransferase; TSH: Thyroid stimulating hormone; n/a: non available.

Table 2. Fasting and postprandial secretion of gastrointestinal hormones after biliopancreatic diversion with duodenal switch

	T2D				NG				P		
	Pre-op (n = 9)	D3 (n = 9)	D4 (n = 9)	D5 (n = 8)	Pre-op (n = 9)	D3 (n = 9)	D4 (n = 9)	D5 (n = 9)	Inte r- acti on	Time	Grou p
Glucagon											
Fasting (ng/l)	78±4	89±7	98±11	102±13	72±7	95±11	116±1 3	107±1 0	0.07	< 0.00 1	0.67
IAUC (x 180 min)	- 489±39 0	1621±4 21	594±66 6	- 137±83 2	- 39±460	355±8 53	- 694±8 43	359±4 39	0.27	0.20	0.46
GLP-1 (pmol/l)											
Fasting	13.0±2. 9	21.7±5. 1	22.8±6. 6	21.2±5. 6	8.6±1.8	11.8±2 .0	18.8±3 .3	23.1±3. 1	0.20	< 0.00 1	0.39
IAUC (x 180 min)	1533±3 99	2089±4 58	2194±6 62	2525±5 60	957±23 0	1907± 418	2342± 312	1840± 206	0.59	0.02	0.45
PYY											
Fasting (pmol/l)	30±4.5	29.5±2. 8	29±2.6	31.3±3. 7	24.5±2. 1	27.3±5 .3	34.8±4 .4	36.3±3	0.17	0.15	0.87
IAUC (x 10 ³ x 180 min)	5.7±0.9	6.1±0.6	8.0±0.8	7.7±0.7	4.4±0.3	6.4±1. 0	7.7±0. 7	8.5±0.7	0.34	< 0.00 1	0.83
GIP											
Fasting (pmol/l)	4.9±1.0	3.9±0.7	4.4±1.0	3.7±0.8	5.0±0.7	4.5±0. 8	5.0±0. 5	5.1±0.9	0.65	0.47	0.51
IAUC (x 10 ³ x 180 min)	1.7±0.3	0.3± 0.1	0.3± 0.2	0.4± 0.1	1.1±0.1	0.4± 0.1	0.3± 0.1	0.4± 0.1	0.06	< 0.00 1	0.42
Ghrelin											
Fasting (pmol/l)	246±14	250±15	237±13	224±22	303±19	224±1 0	205±1 0	214±1 0	0.00 9	< 0.00 1	0.84
IAUC (x 10 ³ x 180 min)	0.8±1.8	-5.2±3.2	-4.2±2.3	1.4±1.9	-3.0±0.7	- 0.2±1. 1	1.6±1. 6	- 1.0±0.2	0.03	0.49	0.42
PP											
Fasting (pmol/l)	17.2±4. 4	10.3±2. 4	10.1±2. 8	9.6±2.7	17.3±3. 0	11.8±2 .4	12.7±3 .7	15.4±3. 1	0.49	0.01	0.52
IAUC (x 10 ³ x 180 min)	3.5±0.8	0.2±0.1	0.4±0.3	0.6±0.2	1.7±1.0	0.5±0. 3	0.3±0. 2	0.5±0.4	0.10	< 0.00 1	0.39

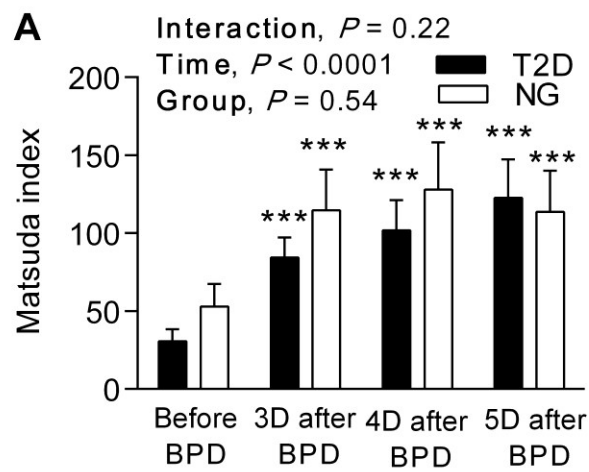
Table 2 - Secretion of gastrointestinal hormones before and after biliopancreatic diversion, in normoglycemic and diabetic participants. Baseline is calculated as the mean of time -30 and 0 min. Postprandial incremental area under the curve was calculated over 180 minutes with sampling every 30 minutes. Values are mean ± SEM. *P* values are from two-way ANOVAs for repeated measures with time, group and interaction (time x group) as independent variables. D3: Day 3 Post-surgery; D4: Day 4 Post-surgery; D5: Day 5 Post-surgery; GIP: Glucose-dependent insulinotropic peptide; GLP-1: Glucagon like peptide; IAUC: Incremental area under the curve; NG: Normoglycemic; PP: pancreatic

polypeptide; Pre-op: meal test prior to surgery; PYY: Polypeptide tyrosine tyrosine; T2D: Type 2 diabetes.

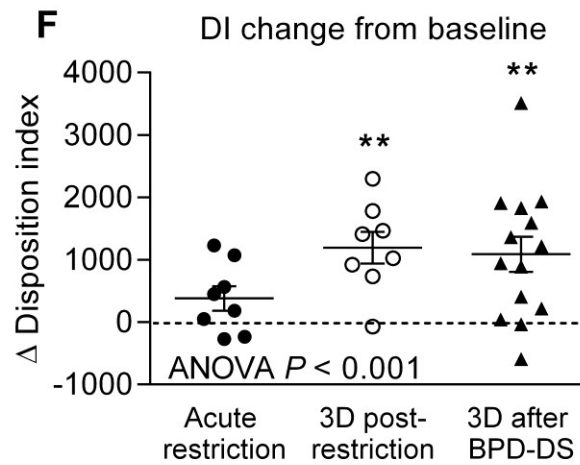
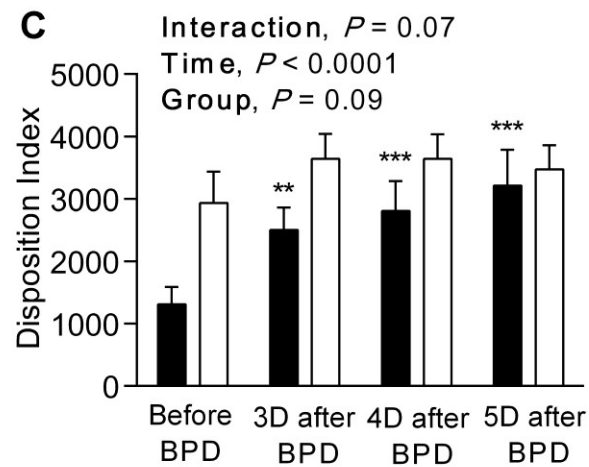
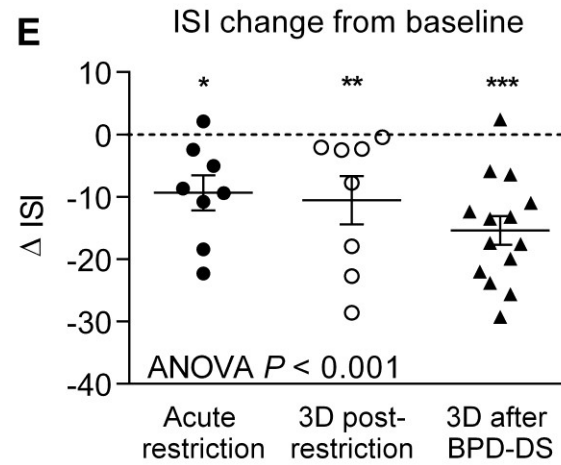
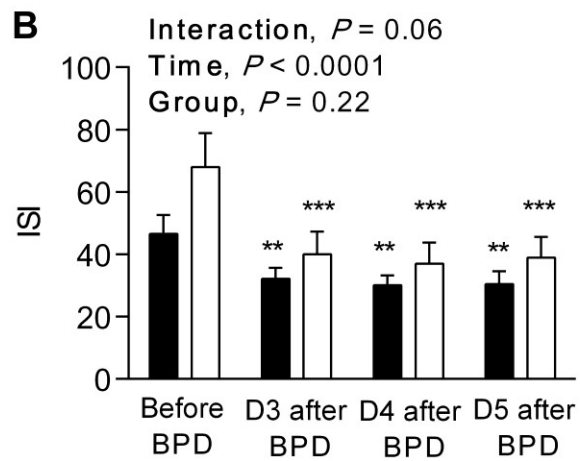
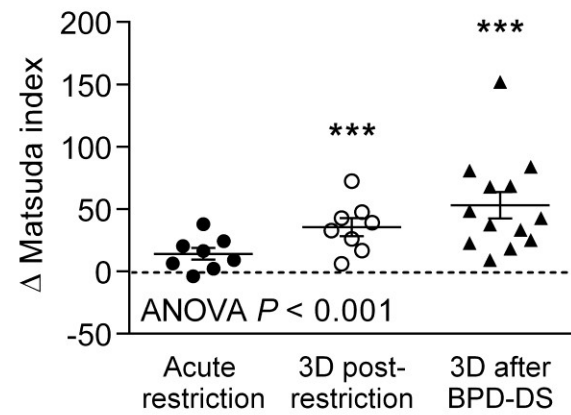
Table 3. Fasting and postprandial secretion of gastrointestinal hormones after caloric restriction and biliopancreatic diversion with duodenal switch

	T2D				<i>P</i> Values
	Pre-op (n = 17)	Acute restriction (n = 8)	3D of caloric restriction (n = 8)	D3 Post- BPD-DS (n = 14)	
Glucagon					
Fasting (ng/l)	66.8 ± 6	44.3 ± 13	41.1 ± 10	90.4 ± 7	0.0005
IAUC (x 180 min)	-675 ± 330	-1048 ± 449	-370 ± 590	235 ± 558	0.3
GLP-1					
Fasting (pmol/l)	12.5 ± 1.5	12.1 ± 1.4	11.7 ± 6.6	20.7 ± 3.0*	0.007
IAUC (x 180 min)	205 ± 280	-122 ± 89	424 ± 119	1877 ± 745	0.05
PYY					
Fasting (pmol/l)	32.1 ± 2.5	36.1 ± 3.8	33.5 ± 7.3	31.9 ± 2.7	0.28
IAUC (x 180 min)	344 ± 174	-283 ± 329	440 ± 514	2102 ± 797	0.04
GIP					
Fasting (pmol/l)	6.3 ± 0.8	7.5 ± 1.2	7.7 ± 1.9	4.5 ± 0.6	0.13
IAUC (x 10 ³ x 180 min)	1.6 ± 0.2	0.7 ± 0.2*	1.0 ± 0.1	0.45 ± 0.1*	< 0.0001
Ghrelin					
Fasting (pmol/l)	260 ± 8	276 ± 10	283 ± 12	233 ± 10	0.007
IAUC (x 180 min)	0.66 ± 0.8	-0.1 ± 0.8	-1.9 ± 1.4	-1.5 ± 1.8	0.43
PP					
Fasting (pmol/l)	15.6 ± 2.8	8.0 ± 2.4	14 ± 3.2	10.4 ± 2.1	0.23
IAUC (x 10 ³ x 180 min)	2.0 ± 0.47	1.1 ± 0.26	0.7 ± 0.48	0.2 ± 0.1*	0.005

Table 3 – Effect of a meal test of identical caloric and macronutrient composition than that consumed after surgery (acute restriction) and of identical caloric restriction over 3 days than that observed over the first 3 days after surgery (3D of caloric restriction) compared to a meal test administered 3 days after biliopancreatic diversion with duodenal switch (D3 Post-BPD-DS) in subjects with type 2 diabetes (T2D) on gastrointestinal hormones. Fasting levels were calculated as the mean of time -30 and 0 min. Post-prandial incremental area under the curve was calculated over 180 minutes with sampling every 30 minutes. Values are mean ± SEM. *P* values are from ANOVA with Dunnett's post-hoc test. *: *P* < 0.05 vs. Pre-op. GIP: Glucose-dependent insulintropic peptide; GLP-1: Glucagon like peptide; IAUC: Incremental area under the curve; PP: pancreatic polypeptide; Pre-op: meal test prior to surgery; PYY: Polypeptide tyrosine tyrosine; T2D: Type 2 diabetes.



D Matsuda index change from baseline



	Caloric and nutrient intake during the meal test in the pilot study			
	Energy intake (Kcal)	Glucose (g)	Protein (g)	Lipid (g)
Pre-op BM (n = 18)	295 ± 0	57 ± 0	10 ± 0	4 ± 0
Post-op D3 (n = 18)	98.0 ± 9.9	18.0 ± 1.7	4.1 ± 0.4	1.1 ± 0.2
Post-op D4 (n = 18)	125.2 ± 13.3	23.9 ± 2.4	4.7 ± 0.6	1.8 ± 0.2
Post-op D5 (n = 17)	122.1 ± 13.4	22.7 ± 2.5	4.5 ± 0.6	1.9 ± 0.2

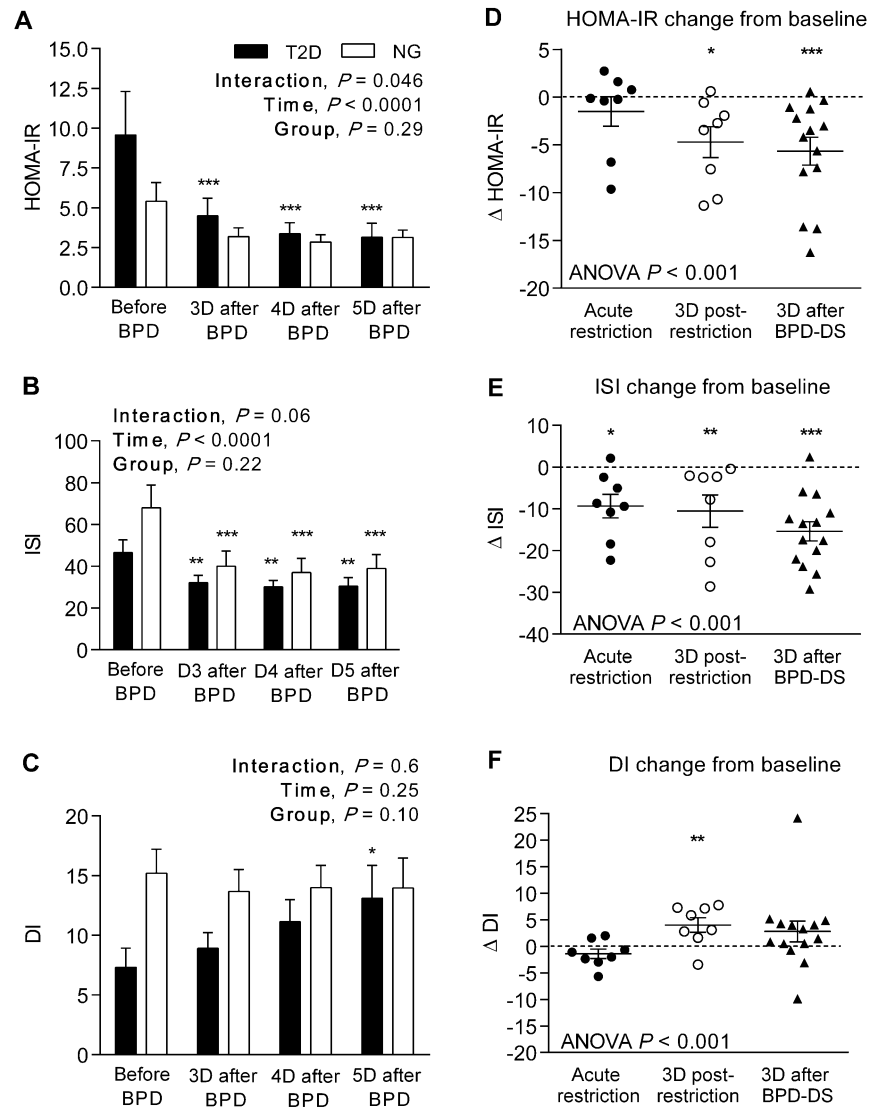
Supplemental Table 1: Average caloric and macronutrient intake during the meal test prior to and 3 days (post-op D3), 4 days (D4) and 5 days (D5) after bilio-pancreatic diversion with duodenal switch, obtained with food frequency questionnaire (FFQ) and breakfast meal test (BM) prior to and on day 3, 4 and 5 after BPD-DS in the pilot study. Intravenous dextrose calories were not included in this table. Data are mean ± SEM.

	Caloric and nutrient intake in the pilot study			
	Energy intake (Kcal/d)	Glucose (g/d)	Protein (g/d)	Lipid (g/d)
Pre-op (n = 18)	2572 ± 163	104.7 ± 8	291.5 ± 16	119 ± 8
Post-op D1 (n = 12)	105 ± 25	24 ± 6	1.7 ± 0.4	0.5 ± 0.2
Post-op D2 (n = 12)	210 ± 33	30 ± 5	12 ± 3	6 ± 1
Post-op D3 (n = 18)	370 ± 38	52 ± 5	22 ± 2	8 ± 1
Post-op D4 (n = 18)	474 ± 50	74 ± 11	27 ± 3	11 ± 2

Supplemental Table 2: Caloric and macronutrient intake per day prior to and on day 1,2,3 and 4 after bilio-pancreatic diversion with duodenal switch (BPD-DS) in the pilot study obtained by food frequency questionnaire (pre-op) or determination of food ingested during the hospitalization. Intravenous dextrose calories were not included in this table. Data are mean ± SEM. Pre-op: meal test prior to BPD-DS; D3: Day 3 Post-BPD-DS; D4: Day 4 Post-BPD-DS; D5: Day 5 Post-BPD-DS.

	T2D				<i>P</i> Values
	Pre-op (n = 17)	Acute restriction (n = 8)	3D of caloric restriction (n = 8)	D3 Post- BPD-DS (n = 14)	
Matsuda Index	31.7 ± 4.8	46.3 ± 10.4	67.7 ± 11.5*	82.5 ± 12.4*	< 0.0001
HOMA-IR	9.1 ± 1.7	7.4 ± 1.5	4.2 ± 1.0	4.3 ± 0.6*	0.02
Insulin secretion index	52.8 ± 4.4	41.5 ± 4.8	40.8 ± 4.4	35.1 ± 3.1*	0.03
Disposition index	1601 ± 252	2118 ± 532	2933 ± 581*	2768 ± 321*	0.008

Supplemental Table 3: Absolute values of homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), Matsuda index, insulin secretion index (ISI, AUC insulin secretion rate/AUC glucose) and disposition index (DI, ISI x Matsuda index) in obese subjects with type 2 diabetes at baseline (Pre-op), after matched meal test caloric restriction for intake after surgery (acute restriction), after matched 3-day caloric restriction for intake after surgery (3D of caloric restriction) and 3 days after bilio-pancreatic diversion with duodenal switch (D3 post-BPD-DS). Values are mean ± SEM. One-way ANOVA with Dunnett post-hoc test were performed. * $P < 0.05$ vs. baseline meal test (Pre-op).



Supplemental figure 1 – Effect of biliopancreatic diversion with duodenal switch on the homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) (**A**), insulin secretion index (ISI, AUC insulin secretion rate/AUC glucose) (**B**) and disposition index (DI, ISI/HOMA-IR) (**C**) in obese subjects with type 2 diabetes (T2D, closed bars, $n = 9$) and normal glucose levels (NG, $n = 9$) before surgery (Pre-op) and 3 (D3), 4 (D4) and 5 days

(D5) after surgery. Difference from preoperative values of HOMA-IR (**D**), ISI (**E**) and DI (**F**) in subjects with type 2 diabetes who underwent a meal test of identical caloric and macronutrient composition than that consumed after surgery (acute restriction, $n = 8$) and of identical caloric restriction over 3 days than that observed over the first 3 days after surgery (3D post-restriction, $n = 8$), and after an identical meal test on day 3 post-BPD-DS (3D after BPD-DS, $n = 14$). Values are mean \pm SEM. Two-way ANOVAs for repeated measures with group (NG vs. T2D), time (pre-BPD-DS, day 3, 4 and 5 post-BPD-DS) and interaction as dependent variables. Dunnett post-hoc test was performed for pilot study. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs. Before BDP. One-way ANOVA with Dunnett post-hoc test (**E,F**) or Kruskal-Wallis with Dunn post-hoc test (**D**) were performed for caloric restriction study. * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs. baseline meal test.

Discussion

Depuis plusieurs années, les mécanismes impliqués dans la résolution rapide du DT2 font l'objet de plusieurs recherches. Ceux-ci sont pourtant encore mal compris. Avec cette étude, nous avons mis en lumière l'implication majeure de la restriction calorique sévère dans la résolution du DT2 à court terme. Notre étude a misé sur la sélection stricte de patients admissibles à la DBP-CD. Il s'agit de la chirurgie bariatrique qui possède le plus gros impact métabolique sur le DT2, avec une résolution du DT2 de 98,9 % (Buchwald *et al.*, 2004). De plus, cette résolution est indépendante de la perte de poids, ce qui en fait un modèle d'étude de prédilection (Guidone *et al.*, 2006; Mari *et al.*, 2006). Le fait d'avoir comparé des sujets DT2 et NTG dans l'étude pilote nous a permis de déterminer l'effet exact de la DBP-CD sur le métabolisme des DT2 en phase postopératoire immédiat. Les mesures d'apport calorique rigoureuses nous ont permis de caractériser la restriction calorique sévère dans les jours suivant la chirurgie. Par la suite, nous avons reproduit exactement le contexte postopératoire afin de pouvoir discriminer l'impact de la restriction calorique sévère sur la résolution du DT2. De plus, notre groupe restriction était son propre témoin. Cependant, en raison de complications postopératoires, nous avons perdu 3 patients dans le projet restriction. Leur exclusion des analyses a affectée négativement notre puissance statistique. Le changement du DI s'est avéré significatif avec l'ANOVA ($P = 0.04$). Cependant, l'analyse statistique post-hoc ne nous a pas permis de voir entre quels groupes il y avait des différences. Toutefois, l'amélioration est similaire entre la restriction calorique et 3 jours post-DBP-DC. De plus, l'amélioration du DI est significative dès le troisième jour postopératoire dans le groupe DT2 dans le projet pilote, et tend à rejoindre celui des NG. Ceci dit, la tendance générale des résultats ne met pas en doute le rôle majeur de la restriction calorique en ce qui concerne l'amélioration de la RI et de la fonction de la cellule β . Le repas test non standardisé pourrait aussi être vu comme une faiblesse. Cependant, le contexte postopératoire ne permet pas de procéder à des tests de tolérance au glucose par voie orale standard. De plus, cette façon d'administrer les repas tests respectait la physiologie postopératoire. Afin de diminuer l'impact du confondant du

repas test moins calorique, nous avons testé une restriction calorique aiguë avant la DBP-CD pour déterminer son effet sur les marqueurs de la progression du DT2. Il s'est avéré que la restriction calorique lors du repas test n'avait aucun impact sur l'homéostasie du glucose (HOMA-IR, DI); mis à part une diminution de l'ISI qui répondait à une charge glucidique alimentaire diminuée. De plus, les patients ont seulement été pesés par une balance standard en post-opératoire, nous n'avons pas les données sur la composition corporelle mesurée par bio-impédance. Il aurait été pertinent d'effectuer cette mesure supplémentaire, cependant la logistique post opératoire nous empêchait de faire cette mesure. Un autre confondant à soulever est le fait que nous n'avons pas tenu compte de la ménopause chez nos patientes de sexe féminin. Finalement, la différence de masse maigre observée au départ entre nos groupes n'est pas significative, mais se situe dans un intervalle qui pourrait s'avérer cliniquement significatif. Avec un plus grand nombre de patients nous aurions peut être observé une différence significative à ce niveau.

L'index de Matsuda a été utilisé afin de calculé la sensibilité à l'insuline suivant les repas tests. De plus, nous avons utilisé l'HOMA-IR est un indice calculé à jeun qui est corrélé avec les clamps euglycémiques hyperinsulinémiques (Wallace, Levy et Matthews, 2004). Il permet d'estimer la résistance à l'insuline des tissus, plus particulièrement celle du foie (Dirksen *et al.*, 2012). Quant au DI, il est un excellent marqueur de la progression du DT2 et est un indicateur de la relation entre la SI et l'ISI. Cette relation hyperbolique représente la fonction de la cellule β (Bergman *et al.*, 2002). Bien qu'il ne soit pas parfait, le choix des marqueurs pour nos études a été fait en fonction de leur facilité d'utilisation et de leur précision pour mesurer la progression du DT2. D'autres études sont présentement en cours avec d'autres mesures beaucoup plus précises telles que les clamps hyperglycémiques et euglycémiques hyperinsulinémiques.

Le contexte postopératoire représente un défi de taille dans l'élaboration de ce type de protocole. La douleur, les complications, le contexte hospitalier sont des facteurs importants. Nous sommes fiers d'être les premiers à avoir rapporté une

amélioration de la RI et de la fonction de la cellule β au jour 3 post-DBP-CD. Isbell et ses collaborateurs, un autre groupe qui s'intéresse à l'impact de la restriction calorique, a mesuré une amélioration du HOMA-IR au jour 4 post-DGRY. Cette même amélioration a pu être observée après 4 jours de restriction calorique sévère (Isbell *et al.*, 2010). De manière similaire, nous confirmons que l'amélioration du HOMA-IR se produit après seulement 3 jours de restriction calorique sévère dans notre population à l'étude. De plus, le DI s'améliore aussi de manière similaire lors de la chirurgie; et ce sans aucun changement au niveau des incrétines. Avec ces résultats, la théorie de la restriction calorique dans l'amélioration à court terme du DT2, laquelle avait été avancée dans les années 80 (Henry et Gumbiner, 1991; Hughes *et al.*, 1984), vient de reprendre sa place dans l'étude du DT2. Sans comprendre tous les mécanismes, plusieurs (Dunn et al., 2012; Isbell et al., 2010) études nous aident à expliquer comment la restriction calorique peut améliorer l'homéostasie du glucose si rapidement.

La littérature actuelle porte à croire que le renversement de la RI hépatique et la diminution de la production de glucose endogène seraient des mécanismes majeurs dans la résolution rapide du DT2 (Dunn *et al.*, 2012); et ce aussi peu que 48 heures après le début d'une restriction calorique sévère (Kirk *et al.*, 2009). Cette amélioration pourrait s'expliquer par la lipolyse et l'oxydation des acides gras augmentées dans les premières semaines suivant la DGRY (Camastra *et al.*, 2011). Il a été récemment démontré qu'après une restriction calorique d'une semaine chez les patients obèses, les concentrations hépatiques de lipides diminuent de façon significative (Lim, Hollingsworth, Aribisala et Chen, 2011). Ceci dit, le renversement de la lipotoxicité hépatique, par le biais de l'augmentation du métabolisme lipidique, pourrait être un mécanisme potentiellement impliqué dans la résolution rapide du DT2 (Camastra et al., 2011). La déplétion des concentrations hépatiques en glycogène, secondaire au jeûne relatif, est aussi possiblement contributive à l'amélioration de la glycémie (Dunn et al., 2012). Les niveaux de glucagon augmentés en période postopératoire participent peut-être également à l'activation de ces voies métaboliques hépatiques (Camastra et al., 2011). Nous nous serions attendus à la même augmentation après 3 jours de restriction calorique sévère ;

puisque les concentrations plasmatiques tendent à être diminuées. Cependant, l'amélioration de l'homéostasie du glucose tend à être la même. L'activation des différentes voies métaboliques hépatiques doit jouer un rôle important, mais d'autres études seront nécessaires afin de déterminer les mécanismes exacts. Afin d'évaluer la clairance lipidique, la spectroscopie protonique par résonance magnétique pourrait être utilisée dans le but de vérifier les concentrations hépatiques et musculaires en lipides. Une autre possibilité serait de reprendre une biopsie hépatique chez tous les patients réopérés dans la semaine suivant la chirurgie.

Le renversement de la RI musculaire pourrait aussi être un mécanisme de résolution du diabète de type 2 après la chirurgie bariatrique. Cependant les études effectuées à court terme après la chirurgie ne vont pas en ce sens (Camastra et al., 2011). Le renversement de la RI périphérique musculaire, mesurée par un clamp euglycémique hyperinsulinémique, n'est pas amélioré 10-15 jours post DGRY (Camastra et al., 2011). Pour expliquer ce phénomène il a été suggéré que l'amélioration de la SI musculaire requiert une perte de poids significative et prendrait de quelques semaines à quelques mois avant de s'installer après la chirurgie (Camastra et al., 2011; Petersen et al., 2005; Sato et al., 2007). Comme décrits plus tôt dans la section 2.3.1 sur la lipotoxicité, les lipides ectopiques contribuent à maintenir un état d'insulino résistance (Carpentier, 2008a). Selon certains auteurs, la difficulté à mobiliser les lipides intra musculaire pourraient contribuer à maintenir la RI périphérique (Sato et al., 2007). De plus, certains métabolites toxiques tel que les diacylglycérols et les céramides seraient toujours présents malgré une amélioration significative du poids corporel et de la SI périphérique (Bradley, Conte, Mittendorfer, Eagon, et al., 2012a). Une autre étude a été effectuée afin de déterminer l'impact de la restriction calorique sévère sur la SI (Lara-Castro et al., 2008). Ils ont mesuré la SI par un clamp euglycémique hyperinsulinémique, et la concentration de lipides intramyocellulaires a été mesurée par une spectroscopie par résonance magnétique (Lara-Castro et al., 2008). La SI périphérique s'améliore après 6 jours de restriction calorique sévère (Lara-Castro et al., 2008). De plus la concentration de lipides intramyocellulaires diminue de façon significative (Lara-Castro et al., 2008). Il y aurait donc une amélioration de la SI périphérique avec une restriction calorique

sévère (Lara-Castro et al., 2008) mais pas à court terme après une chirurgie bariatrique (Camastra et al., 2011). Il se pourrait que la hausse des marqueurs inflammatoires, tels que le TNF- α et la protéine C réactive que nous avons mesuré après la chirurgie dans notre étude (résultats non publiés) pourrait contribuer au maintien de la résistance à l'insuline périphérique. Le maintien de ces marqueurs peut également être le résultat de l'inflammation causé par la chirurgie.

En résumé, les mécanismes d'amélioration du DT2 à court terme seraient attribuables en grande partie à la restriction calorique sévère et à ces effets sur la SI hépatique ainsi qu'à la production endogène de glucose. À long terme, la perte de poids devient le mécanisme majeur qui permet le maintien de cette insulino-sensibilité (Bradley, Conte, Mittendorfer, Eagon, et al., 2012a; Nannipieri et al., 2011). Fait intéressant, le maintien de la perte de poids à long terme est supérieur dans les chirurgies avec une dérivation intestinale telles que la DGRY (Sjöström *et al.*, 2007) et la DBP-CD. Ceci expliquerait les meilleurs résultats à long terme de ces chirurgies sur le DT2. La malabsorption relative (Odstreil *et al.*, 2010; Scopinaro *et al.*, 2000) et l'augmentation postprandiale des incrétines plasmatiques différencient aussi les chirurgies restrictives. Le rôle central des incrétines (GLP-1, GIP, PYY, CCK) sur la satiété contribue à diminuer l'apport calorique (le Roux et al., 2007). De plus, après la chirurgie bariatrique, les patients auraient tendance à manger moins d'aliments à haute densité énergétique (Tadross et le Roux, 2009). La synergie de ces facteurs contribuerait à maintenir le poids des patients et, ainsi, à assurer un meilleur contrôle du DT2.

La littérature actuelle démontre peu ou pas d'effet des incrétines sur le renversement du DT2 à court terme (Isbell *et al.*, 2010). Nos résultats vont en ce sens. L'amélioration de la RI et du DI observée au cours de la restriction calorique est indépendante des changements de concentration plasmatique des incrétines plasmatiques suivant la DBP-CD. Cependant, il a été observé qu'un mois après la DGRY, l'effet incrétine était bien présent. La sécrétion d'insuline est donc augmentée grâce à la stimulation du GLP-1 et du GIP (Laferrère *et al.*, 2007). Cette augmentation de la sécrétion d'insuline contribue à diminuer la glycémie postprandiale et par le fait même le DT2. L'effet incrétine prendrait donc un certains

temps avant d'agir sur les cellules β . Dans ce sens, *l'effet incrétine* est glucose-dépendant et, comme nous l'avons mesuré, la quantité de glucose ingérée dans les premiers jours est très faible. De plus, les incrétines ont aussi un effet sur la survie, sur la différenciation et sur l'emmagasiner d'insuline au niveau des cellules β . Ces changements intracellulaires prendraient du temps avant de s'installer. Cependant, une nouvelle étude, effectuée de 4 à 6 semaines après l'opération, démontre qu'à perte de poids égale (20 %), la BG et la DGRY n'ont aucune différence en termes d'amélioration de l'homéostasie du glucose, et ce indépendamment de l'augmentation des incrétines dans la DGRY (Bradley, Conte, Mittendorfer, Eagon, et al., 2012a).

Toutefois, devant le rôle potentiel des incrétines et l'impact des chirurgies bariatriques sur le DT2, de nouvelles chirurgies ont été développées pour des patients avec des IMC $< 35 \text{ kg/m}^2$ afin de traiter le diabète de type 2. Parmi celles-ci on retrouve la transposition iléale, la dérivation duodéno-jéjunale et la manche endoluminale duodéno-jéjunale (Rubino et al., 2010). À ce jour, les résultats en lien avec les différentes chirurgies tendent à démontrer un effet partiel et variable sur la résolution du DT2, sur la sécrétion d'incrétine et sur la perte de poids (DePaula, Macedo, Mota et Schraibman, 2008; Geloneze et al., 2012). Une étude récente effectuée à partir de la dérivation duodéno-jéjunale démontre une amélioration partielle du DT2 à 1 an, et ce, sans même une augmentation du GLP-1. Cependant, une diminution significative du GIP a cependant été notée suite à la procédure (Geloneze *et al.*, 2012). Comme nous l'avons observé dans notre étude, les niveaux de GIP sont diminués à la suite de l'exclusion duodéno-jéjunale dans la BPD-DS ou d'une restriction calorique. Il semble donc que l'exclusion du duodénum aurait un effet métabolique sur la résolution du DT2. Il est toutefois difficile de déterminer le rôle exact usdu GIP. De plus, l'absence de nutriment au niveau du duodénum pourrait contribuer à diminuer la glycémie postprandiale et ainsi améliorer le contrôle du DT2. Cependant, avec la dérivation duodéno-juéjunal la résolution complète du diabète de type 2 à un an est de seulement 5% (Bradley, Magkos et Klein, 2012b; Geloneze et al., 2012). Une autre étude a effectué une transposition iléale ainsi qu'une gastrectomie verticale chez 39 patients DT2 non obèses (IMC $30,1 \text{ kg/m}^2$) (DePaula et al., 2008). Les résultats démontrent un meilleur contrôle du DT2 avec un

suivi moyen de 7 mois (HbA1c 8.8 vs 6.3%) (DePaula *et al.*, 2007). Comme nous nous attendions, les niveaux de GLP-1 et de PYY sont augmentés de même que celui du GIP (DePaula, Macedo, Schraibman, Mota et Vencio, 2009). Dans cette étude il est difficile de différencier l'effet de la gastrectomie verticale (restriction) versus l'effet de la transposition iléale (DePaula *et al.*, 2008). Ceci est un confondant non négligeable. Un autre type de chirurgie bariatrique endoscopique est la manche endoluminale duodéno-jéjunale. Cette procédure semble avoir un effet bénéfique sur l'HbA1c après 1 an : 16 patients sur 22 avaient atteint une HbA1c < 7% (de Moura *et al.*, 2012). Un effet est aussi observé sur la glycémie à jeun une semaine après l'opération (de Jonge *et al.*, 2013). Ce type de chirurgie cause une augmentation du GLP-1 et une diminution du GIP (de Jonge *et al.*, 2013). Ces avenues de recherche sont très intéressantes et amènent de nouvelles pistes de traitement pour le DT2. Toutefois, leurs effets sur le DT2 ne semblent pas être aussi puissants que ceux des chirurgies bariatriques traditionnelles, sauf dans certaines chirurgies qui les combinent avec la gastrectomie verticale (DePaula *et al.*, 2007). Cependant, ce type de chirurgies s'apparente à la DBP-DS (tout en étant plus complexe), ce qui augmente les risques opératoires (Gagner, 2011). On rapporte un taux de mortalité de 2,6 % pour la transposition iléale avec gastrectomie verticale, ce qui est très élevé et inacceptable selon les standards cliniques actuels (mortalité d'environ 0,1%) (Gagner, 2011). Les effets à long terme sur le maintien du DT2 ne sont pas connus. Par conséquent, plus de recherches seront nécessaires afin de déterminer les bénéfices et la sécurité de ce type de chirurgie. À ce jour, rien ne prouve leur pertinence pour le contrôle du DT2 chez des patients non obèses (Maggard-Gibbons *et al.*, 2013). Pour ce qui est de leurs effets sur le plan métabolique et le contrôle du DT2, ils semblent être en grande partie reliés à la restriction ou à la malabsorption partielle résultant de la dérivation gastro-jéjunale ou la manche endoluminale, par exemple. La contribution hormonale sous-jacente n'est toujours pas élucidée et demandera des recherches plus poussées. Toutefois, comme mentionné préalablement, les variations des hormones gastro-intestinales peuvent contribuer au maintien du poids via 1) leur action centrale sur la prise alimentaire (Vilsbøll et Holst, 2004) et 2) leur effet potentiel sur la fonction des cellules β (Vilsbøll et Holst, 2004).

Aucune étude ne s'entend pour déterminer le rôle exact de la ghréline dans la résolution du DT2 (Ukkola, 2011). D'ailleurs, la grande variabilité des concentrations plasmatiques selon les études et le type de chirurgie entraîne cette ambiguïté (Scerif et al., 2011). Dans notre étude, les niveaux plasmatiques de ghréline diminuent chez les NG à jeun, tandis que les niveaux postprandiaux sont à plus bas chez les DT2. Ces résultats sont difficiles à interpréter et sont possiblement attribuables à la gastrectomie non standard effectuée dans la DBP-CD. Si effet il y a, celui-ci passe possiblement par d'autres mécanismes secondaires tels que la diminution de la néoglucogenèse, l'augmentation de la synthèse des triglycérides et une action potentielle sur le tissu adipeux (Scerif *et al.*, 2011) (voir section 2.3.2 sur la ghréline). De plus on note une baisse des niveaux à court terme, dans la majorité des études (Adami et al., 2003), surtout dans le cadre des chirurgies qui comprennent une gastrectomie (Adami et al., 2003). Par la suite, les niveaux ont tendance à remonter dans les mois suivant la chirurgie (Adami *et al.*, 2003). Cet effet est probablement le résultat d'une sécrétion exogène par d'autres organes et tissus (reins et cellules intestinales du fundus toujours présentes) (Adami et al., 2003; Scerif et al., 2011). Ceci dit, il est peu probable que la ghréline ait un impact majeur sur la résolution du DT2 à court terme, vu la variabilité interétude, indépendamment de l'effet sur le DT2.

Au cours de notre étude, nous avons aussi mesuré les niveaux de certaines hormones associées au tissu adipeux (leptine, adiponectine), ainsi que les niveaux circulants de triglycérides et d'acides gras. Comme mentionné préalablement, le tissu adipeux des patients obèses et DT2 contribue fortement à la pathophysiologie de la maladie (Carpentier, 2008a). Une amélioration de son métabolisme est l'un des mécanismes potentiellement contributifs à l'amélioration de l'homéostasie du glucose (Carpentier et al., 2010). La leptine diminue rapidement après la chirurgie et après la restriction calorique (L. M. Beckman et al., 2010), tandis que l'adiponectine de haut poids moléculaire tend à augmenter seulement après la chirurgie (Kotidis et al., 2006). Les niveaux diminués de leptine sont possiblement associés à la perte de poids rapide ainsi qu'à la restriction calorique sévère (L. M. Beckman et al., 2010; Kashyap et al., 2003). Les acides gras en circulation augmentent en postopératoire et après la restriction calorique (Kashyap et al., 2003). L'augmentation de la lipolyse des tissus

adipeux contribue à augmenter les acides gras libres en circulation comme substrat énergétique (Kashyap et al., 2003). Étant donné que les acides gras libres peuvent induire une résistance à l'insuline (Brassard et al., 2008), ce changement au niveau du métabolisme lipidique ne peut pas expliquer le renversement de l'insulino-résistance. Des études sont présentement en cours afin de déterminer l'implication du tissu adipeux dans l'amélioration du DT2. Ces résultats présentés sommairement feront l'objet d'un article subséquent et seront combinés aux données d'une étude présentement en cours qui comprend des biopsies de tissus adipeux.

Conclusion

L'obésité et le DT2 sont deux problèmes de santé interreliés, complexes et dont l'étiologie est multifactorielle. Cependant, la restriction calorique est une approche efficace dans la résolution très rapide du DT2 après la DBP-CD. Par la mise en place d'un protocole de recherche rigoureux basé sur notre étude pilote, nous avons été en mesure de prouver que la restriction calorique sévère est le principal mécanisme expliquant l'amélioration de la résistance à l'insuline et la dysfonction des cellules β après la DBP-CD, et ce indépendamment des changements des incrétines. Ces améliorations des défauts causant l'hyperglycémie se produisent aussi rapidement que trois jours après l'opération.

L'amélioration du DT2 passe principalement par l'amélioration de la sensibilité hépatique à l'insuline ainsi que par l'amélioration de la fonction des cellules β représentée respectivement, dans notre étude, par le HOMA (ou l'index Matsuda) et le DI. Ces changements sont probablement liés à une amélioration de l'utilisation et du stockage des lipides au niveau de ses organes. De plus amples recherches seront nécessaires pour déterminer la cinétique des lipides dans les premiers jours suivant la chirurgie bariatrique.

Nous avons par le biais de notre étude renforcé la probabilité que la restriction calorique (Isbell et al., 2010) soit le mécanisme majeur de l'amélioration précoce de la sensibilité à l'insuline post DBP-CD. Aucune étude à ce jour n'a suivi, les mêmes patients en pré et post opératoire et effectué les mesures de sécrétion et sensibilité à l'insuline chez des sujets diabétiques. Le rôle des incrétines n'est peut-être pas aussi important qu'on aurait pu le penser initialement, mais ces hormones ont probablement une implication dans la perte et le maintien du poids à moyen et long terme ainsi que sur la sensibilité à l'insuline. Nos résultats peuvent logiquement se transposer aux autres chirurgies bariatriques qui induisent une diminution importante de l'apport calorique, tel que la dérivation gastrique et la gastrectomie verticale.

Remerciements

Un merci infini du fond du cœur à toutes ces personnes :

Mes directeurs de recherche, André Carpentier et Denis Richard, qui ont cru en moi malgré tout...

Thomas Grenier Larouche sans qui l'écriture de l'article aurait été impossible. Je lève mon chapeau à ton intelligence et à ta capacité de travail...

Sébastien Labbé qui a su m'écouter à plusieurs reprises. Merci pour tes conseils, merci de m'avoir fait grandir...

Dominique Caron Dorval avec qui j'ai partagé le travail de terrain, des histoires et des émotions. Nous en avons eu amplement! Merci pour ton aide et pour ton soutien...

Lucie Bouffard à l'analyse qui a toujours travaillé très fort et de manière méticuleuse, elle a même tenté de me montrer à faire les manipulations, mais en vain...

L'équipe de chirurgiens de l'hôpital Laval et Suzie Laroche, merci pour votre collaboration sans laquelle ce projet aurait été impossible.

Les infirmières de recherche Francine et Ginette. Travailler en votre compagnie fut un pur bonheur.

Liste des références

- Adami, G. F., Cordera, R., Marinari, G., Lamerini, G., Andraghetti, G. et Scopinaro, N. (2003). Plasma ghrelin concentratin in the short-term following biliopancreatic diversion. *Obesity surgery*, 13(6), 889–892. doi:10.1381/096089203322618713
- admin (2009). RedirectSafe.
- Aggarwal, S., Kini, S. U. et Herron, D. M. (2007). Laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity: a review. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 3(2), 189–194. doi:10.1016/j.soard.2006.10.013
- Alam, M. L., Van der Schueren, B. J. et Ahren, B. (2011). Gastric bypass surgery, but not caloric restriction, decreases dipeptidyl peptidase-4 activity in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes*.
- Albanese, C. V., Diessel, E. et Genant, H. K. (2003). Clinical Applications of Body Composition Measurements Using DXA. *Journal of Clinical Densitometry*, 6(2), 75–85. doi:10.1385/JCD:6:2:75
- Alea, C. et Banzon, A. (2014). The association of obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest*, 145(3 Suppl), 609B–609B. doi:10.1378/chest.1925472
- Anis, A. H., Zhang, W., Bansback, N., Guh, D. P., Amarsi, Z. et Birmingham, C. L. (2010). Obesity and overweight in Canada: an updated cost-of-illness study. *Obesity reviews*, 11(1), 31–40. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00579.x
- Arsenault, B. J., Lemieux, I. et Després, J. P. (2010). The hypertriglyceridemic-waist phenotype and the risk of coronary artery disease: results from the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *Canadian Medical ...*
- Bainbridge, K. E. et Hoffman, H. J. (2008). Diabetes and hearing impairment in the United States: audiometric evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *Annals of Internal ...*
- Banting, F. G., Best, C. H., Collip, J. B., Campbell, W. R. et Fletcher, A. A. (1991). *Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. 1922. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* (Vol. 145, p. 1281–1286).
- Baroni, G. S. et Saccomanno, S. (2011). ... -like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver ...*
- Beckman, L. M., Beckman, T. R. et Earthman, C. P. (2010). Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass procedure: a review. *Journal of the American Dietetic Association*, 110(4), 571–584. doi:10.1016/j.jada.2009.12.023
- Bergman, R. N., Ader, M., Huecking, K. et Van citters, G. (2002). Accurate Assessment of B-cell Function. The hyperbolic correction. *Diabetes*, 51, 1–9.
- Betteridge, D. J. (2011). Lipid control in patients with diabetes mellitus. *Nature Reviews Cardiology*.
- Biertho, L., Lebel, S., Marceau, S., Hould, F.-S., Lescelleur, O., Moustarah, F.,

- Simard, S., et al. (2013). Perioperative complications in a consecutive series of 1000 duodenal switches. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 9(1), 63–68. doi:10.1016/j.soard.2011.10.021
- Boron, W. F. et Boulpaep, E. L. (2008). *Medical Physiology*. Saunders.
- Bouchard, C. et Tremblay, A. (1997). Genetic influences on the response of body fat and fat distribution to positive and negative energy balances in human identical twins. *The Journal of nutrition*, 127(5 Suppl), 943S–947S.
- Bradley, D., Conte, C., Mittendorfer, B., Eagon, J. C., Varela, J. E., Fabbrini, E., Gastaldelli, A., et al. (2012a). Gastric bypass and banding equally improve insulin sensitivity and β cell function. *The Journal of clinical investigation*, 122(12), 4667–4674. doi:10.1172/JCI64895
- Bradley, D., Magkos, F. et Klein, S. (2012b). Effects of bariatric surgery on glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Gastroenterology*, 143(4), 897–912. doi:10.1053/j.gastro.2012.07.114
- Brassard, P., Frisch, F., Lavoie, F., Cyr, D., Bourbonnais, A., Cunnane, S. C., Patterson, B. W., et al. (2008). Impaired plasma nonesterified fatty acid tolerance is an early defect in the natural history of type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(3), 837–844. doi:10.1210/jc.2007-1670
- Bray, G. A., Jablonski, K. A., Fujimoto, W. Y., Barrett-Connor, E., Haffner, S., Hanson, R. L., Hill, J. O., et al. (2008). Relation of central adiposity and body mass index to the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *The American journal of clinical nutrition*, 87(5), 1212–1218.
- Brosseau, L., Wells, G. A., Tugwell, P., Egan, M., Dubouloz, C.-J., Casimiro, L., Bugnariu, N., et al. (2011). Ottawa Panel Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Osteoarthritis in Adults Who Are Obese or Overweight. *Physical Therapy*, 91(6), 843–861. doi:10.2522/ptj.20100104
- Brown, D. E., Hampson, S. E., Dubanoski, J. P., Murai, A. S. et Hillier, T. A. (2009). Effects of ethnicity and socioeconomic status on body composition in an admixed, multiethnic population in Hawaii. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council*, 21(3), 383–388. doi:10.1002/ajhb.20889
- Buchwald, H., Avidor, Y., Braunwald, E., Jensen, M. D., Pories, W., Fahrbach, K. et Schoelles, K. (2004). Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 292(14), 1724–1737. doi:10.1001/jama.292.14.1724
- Buchwald, H., Cowan, G., Jr et Pories, W. J. (2007). Surgical management of obesity.
- Buchwald, H., Estok, R., Fahrbach, K., Banel, D., Jensen, M. D., Pories, W. J., Bantle, J. P., et al. (2009). Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *The American journal of medicine*, 122(3), 248–256.e5. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.041
- Butler, A. E., Janson, J., Soeller, W. C. et Butler, P. C. (2003). Increased beta-cell apoptosis prevents adaptive increase in beta-cell mass in mouse model of type 2 diabetes: evidence for role of islet amyloid formation rather than direct action of amyloid. *Diabetes*, 52(9), 2304–2314.
- Camasta, S., Gastaldelli, A., Mari, A., Bonuccelli, S., Scartabelli, G., Frascerra, S., Baldi, S., et al. (2011). Early and longer term effects of gastric bypass surgery on

- tissue-specific insulin sensitivity and beta cell function in morbidly obese patients with and without type 2 diabetes. *Diabetologia*, 54(8), 2093–2102.
doi:10.1007/s00125-011-2193-6
- Carpentier, A. C. (2008a). Postprandial fatty acid metabolism in the development of lipotoxicity and type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism*.
- Carpentier, A. C. (2008b). Postprandial fatty acid metabolism in the development of lipotoxicity and type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism*, 34(2), 97–107.
doi:10.1016/j.diabet.2007.10.009
- Carpentier, A. C., Bourbonnais, A., Frisch, F., Giacca, A. et Lewis, G. F. (2010). Plasma nonesterified Fatty Acid intolerance and hyperglycemia are associated with intravenous lipid-induced impairment of insulin sensitivity and disposition index. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95(3), 1256–1264.
doi:10.1210/jc.2009-1932
- Carpentier, A. et Mittelman, S. D. (1999). Acute enhancement of insulin secretion by FFA in humans is lost with prolonged FFA elevation. *American Journal of*
- Chahil, T. J. et Ginsberg, H. N. (2006). Diabetic dyslipidemia. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 35(3), 491–510– vii–viii.
doi:10.1016/j.ecl.2006.06.002
- Chakravarthy, M. V. et Booth, F. W. (2004). Eating, exercise, and « thrift »” genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *Journal of Applied Physiology*.
- Chandarana, K., Gelegen, C., Karra, E., Choudhury, A. I., Drew, M. E., Fauveau, V., Viollet, B., et al. (2011). Diet and gastrointestinal bypass-induced weight loss: the roles of ghrelin and peptide YY. *Diabetes*, 60(3), 810–818.
doi:10.2337/db10-0566
- Chaput, J.-P., Klingenberg, L., Astrup, A. et Sjödin, A. M. (2011). Modern sedentary activities promote overconsumption of food in our current obesogenic environment. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 12(5), e12–20. doi:10.1111/j.1467-789X.2010.00772.x
- Chiarelli, F., Dahl-Jørgensen, K. et Kiess, W. (2005). *Diabetes in Childhood and Adolescence*. Karger Medical and Scientific Publishers.
- Christou, N. V., Sampalis, J. S., Liberman, M., Look, D., Auger, S., McLean, A. P. H. et MacLean, L. D. (2004). Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Annals of surgery*, 240(3), 416–23– discussion 423–4.
- Clancy, T. E., Moore, F. D. et Zinner, M. J. (2006). Post–Gastric Bypass Hyperinsulinism With Nesidioblastosis: Subtotal or Total Pancreatectomy May Be Needed to Prevent Recurrent Hypoglycemia. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 10(8), 1116–1119. doi:10.1016/j.gassur.2006.04.008
- Coenen, K. R., Gruen, M. L., Chait, A. et Hasty, A. H. (2007). Diet-induced increases in adiposity, but not plasma lipids, promote macrophage infiltration into white adipose tissue. *Diabetes*.
- Colditz, G. A. (1999). Economic costs of obesity and inactivity. *Medicine and science in sports and exercise*.
- Cummings, D. E. (2009). Endocrine mechanisms mediating remission of diabetes

- after gastric bypass surgery. *International journal of obesity* (2005), 33 Suppl 1, S33–40. doi:10.1038/ijo.2009.15
- Cummings, D. E., Overduin, J. et Foster-Schubert, K. E. (2004). Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(6), 2608–2615. doi:10.1210/jc.2004-0433
- Cummings, D. E., Overduin, J., Foster-Schubert, K. E. et Carlson, M. J. (2007). Role of the bypassed proximal intestine in the anti-diabetic effects of bariatric surgery. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 3(2), 109–115. doi:10.1016/j.soard.2007.02.003
- Cummings, D. E., Overduin, J., Shannon, M. H., Foster-Schubert, K. E. 2004 ABS Consensus Conference (2005). Hormonal mechanisms of weight loss and diabetes resolution after bariatric surgery. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 1(3), 358–368. doi:10.1016/j.soard.2005.03.208
- Daniali, S., Azadbakht, L. et Mostafavi, F. (2013). Relationship between body satisfaction with self esteem and unhealthy body weight management. *Journal of education and health promotion*, 2, 29–29. doi:10.4103/2277-9531.115804
- Davis, M. M., Sligh, K., Chao, C. et Cabana, M. D. (2006). National trends in bariatric surgery, 1996-2002. *Archives of Surgery*.
- de Jonge, C., Rensen, S. S., Verdam, F. J., Vincent, R. P., Bloom, S. R., Buurman, W. A., le Roux, C. W., et al. (2013). Endoscopic Duodenal-Jejunal Bypass Liner Rapidly Improves Type 2 Diabetes. *Obesity surgery*. doi:10.1007/s11695-013-0921-3
- de Moura, E. G. H., Martins, B. C., Lopes, G. S., Orso, I. R., de Oliveira, S. L., Galvão Neto, M. P., Santo, M. A., et al. (2012). Metabolic Improvements in Obese Type 2 Diabetes Subjects Implanted for 1 Year with an Endoscopically Deployed Duodenal–Jejunal Bypass Liner. *Diabetes technology & therapeutics*, 14(2), 183–189. doi:10.1089/dia.2011.0152
- DePaula, A. L., Macedo, A. L. V., Mota, B. R. et Schraibman, V. (2008). Laparoscopic ileal interposition associated to a diverted sleeve gastrectomy is an effective operation for the treatment of type 2 diabetes mellitus patients with BMI 21–29. *Surgical endoscopy*, 23(6), 1313–1320. doi:10.1007/s00464-008-0156-x
- DePaula, A. L., Macedo, A. L. V., Rassi, N., Machado, C. A., Schraibman, V., Silva, L. Q. et Halpern, A. (2007). Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patients with a body mass index less than 35. *Surgical endoscopy*, 22(3), 706–716. doi:10.1007/s00464-007-9472-9
- DePaula, A. L., Macedo, A. L. V., Schraibman, V., Mota, B. R. et Vencio, S. (2009). Hormonal evaluation following laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus patients with BMI 20-34. *Surgical endoscopy*, 23(8), 1724–1732. doi:10.1007/s00464-008-0168-6
- DePaula, A. L., Stival, A., Halpern, A. et Vencio, S. (2010). Thirty-Day Morbidity and Mortality of the Laparoscopic Ileal Interposition Associated with Sleeve Gastrectomy for the Treatment of Type 2 Diabetic Patients with BMI. *World journal of surgery*, 35(1), 102–108. doi:10.1007/s00268-010-0799-3
- Després, J.-P. et Lemieux, I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444(7121), 881–887. doi:10.1038/nature05488

- Di Gregorio, G. B., Yao-Borengasser, A., Rasouli, N., Varma, V., Lu, T., Miles, L. M., Ranganathan, G., et al. (2005). Expression of CD68 and macrophage chemoattractant protein-1 genes in human adipose and muscle tissues: association with cytokine expression, insulin resistance, and reduction by pioglitazone. *Diabetes*, 54(8), 2305–2313.
- Diamantis, T., Apostolou, K. G., Alexandrou, A., Griniatsos, J., Felekouras, E. et Tsigris, C. (2014). Review of long-term weight loss results after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 10(1), 177–183. doi:10.1016/j.soard.2013.11.007
- Dirksen, C., Jørgensen, N. B., Bojsen-Møller, K. N., Jacobsen, S. H., Hansen, D. L., Worm, D., Holst, J. J., et al. (2012). Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia*, 55(7), 1890–1901. doi:10.1007/s00125-012-2556-7
- Dixon, A. E. et Clerisme-Beaty, E. M. (2012). *Obesity and Lung Disease*. Springer Science & Business Media.
- Drenick, E. J., Bale, G. S., Seltzer, F. et Johnson, D. G. (1980). Excessive mortality and causes of death in morbidly obese men. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 243(5), 443–445.
- Dubern, B. et Clement, K. (2012). Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity. *Biochimie*, 94(10), 2111–2115. doi:10.1016/j.biochi.2012.05.010
- Dunn, J. P., Abumrad, N. N., Breitman, I., Marks-Shulman, P. A., Flynn, C. R., Jabbour, K., Feurer, I. D., et al. (2012). Hepatic and Peripheral Insulin Sensitivity and Diabetes Remission at 1 Month After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Patients Randomized to Omentectomy. *Diabetes*.
- Eckel, R. H. (2008). Diabetic dyslipidemia and cardiovascular risk. *Current diabetes reports*.
- Ellis, K. J., Bell, S. J., Chertow, G. M., Chumlea, W. C. et Knox, T. A. (1999). Bioelectrical impedance methods in clinical research: a follow-up to the NIH Technology Assessment Conference. *Nutrition*.
- Encinosa, W. E., Bernard, D. M., Du, D. et Steiner, C. A. (2009). Recent improvements in bariatric surgery outcomes. *Medical care*, 47(5), 531–535. doi:10.1097/MLR.0b013e31819434c6
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001, mai 16). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA : the journal of the American Medical Association*.
- Fetner, R., McGinty, J., Russell, C. et Pi-Sunyer, F. X. (2005). Incretins, diabetes, and bariatric surgery: a review. *Surgery for Obesity and*
- Field, A. E., Coakley, E. H., Must, A., Spadano, J. L., Laird, N., Dietz, W. H., Rimm, E., et al. (2001). Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Archives of internal medicine*, 161(13), 1581–1586.
- Fried, M., Ribaric, G., Buchwald, J. N., Svacina, S., Dolezalova, K. et Scopinaro, N. (2010). Metabolic Surgery for the Treatment of Type 2 Diabetes in Patients with BMI. *Obesity surgery*, 20(6), 776–790. doi:10.1007/s11695-010-0113-3

- Gagner, M. (2011). Surgical treatment of nonseverely obese patients with type 2 diabetes mellitus: sleeve gastrectomy with ileal transposition (SGIT) is the same as the neuroendocrine brake (NEB) procedure or ileal interposition associated with sleeve gastrectomy (II-SG), but ileal interposition with diverted sleeve gastrectomy (II-DSG) is the same as duodenal switch. *Surgical endoscopy*, 25(2), 655–656. doi:10.1007/s00464-010-1221-9
- Galic, S. et Oakhill, J. S. (2010). Adipose tissue as an endocrine organ. ... *endocrinology*.
- Gao, H., Wang, X., Zhang, Z., Yang, Y., Yang, J., Li, X. et Ning, G. (2007). GLP-1 amplifies insulin signaling by up-regulation of IRbeta, IRS-1 and Glut4 in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrine ...*, 32(1), 90–95. doi:10.1007/s12020-007-9011-4
- Garcia-Fuentes, E., Garrido-Sanchez, L., Garcia-Almeida, J. M., Garcia-Arnes, J., Gallego-Perales, J. L., Rivas-Marin, J., Morcillo, S., et al. (2008). Different effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and open biliopancreatic diversion of Scopinaro on serum PYY and ghrelin levels. *Obesity surgery*, 18(11), 1424–1429. doi:10.1007/s11695-008-9560-5
- Gearhardt, A. N., Yokum, S., Orr, P. T. et Stice, E. (2011). Neural correlates of food addiction. *Archives of General ...*
- Geloneze, B., Geloneze, S. R., Chaim, E., Hirsch, F. F., Felici, A. C., Lambert, G., Tambascia, M. A., et al. (2012). Metabolic surgery for non-obese type 2 diabetes: incretins, adipocytokines, and insulin secretion/resistance changes in a 1-year interventional clinical controlled study. *Annals of surgery*, 256(1), 72–78. doi:10.1097/SLA.0b013e3182592c62
- Goldstone, A. P. (2004). Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 15(1), 12–20. doi:10.1016/j.tem.2003.11.003
- Gray, R. E., Tanner, C. J., Pories, W. J., MacDonald, K. G. et Houmard, J. A. (2003). Effect of weight loss on muscle lipid content in morbidly obese subjects. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 284(4), E726–32. doi:10.1152/ajpendo.00371.2002
- Guidone, C., Manco, M., Valera-Mora, E., Iaconelli, A., Gniuli, D., Mari, A., Nanni, G., et al. (2006). Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes*, 55(7), 2025–2031. doi:10.2337/db06-0068
- Hauner, H., Köster, I. et Ferber, Von, L. (1996). Frequency of obesity “in medical records and utilization of out-patient health care by « obese »” subjects in Germany. An analysis of health insurance data. *International journal of obesity*.
- Henry, R. R. et Gumbiner, B. (1991). Benefits and limitations of very-low-calorie diet therapy in obese NIDDM. *Diabetes care*, 14(9), 802–823.
- Henry, R. R., Chilton, R. et Garvey, W. T. (2013). New options for the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus (narrative review). *Journal of diabetes and its complications*. doi:10.1016/j.jdiacomp.2013.04.011
- Herman, W. H. (2005). The Cost-Effectiveness of Lifestyle Modification or Metformin in Preventing Type 2 Diabetes in Adults with Impaired Glucose Tolerance. *Annals of Internal Medicine*, 142(5), 323. doi:10.7326/0003-4819-142-5-200503010-00007
- Hinney, A., Vogel, C. I. G. et Hebebrand, J. (2010). From monogenic to polygenic

- obesity: recent advances. *European child & adolescent psychiatry*, 19(3), 297–310. doi:10.1007/s00787-010-0096-6
- Holst, J. J., Gromada, J. et Nauck, M. A. (1997). The pathogenesis of NIDDM involves a defective expression of the GIP receptor. *Diabetologia*, 40(8), 984–986. doi:10.1007/s001250050779
- Houmard, J. A., Tanner, C. J., Yu, C., Cunningham, P. G., Pories, W. J., MacDonald, K. G. et Shulman, G. I. (2002). Effect of weight loss on insulin sensitivity and intramuscular long-chain fatty acyl-CoAs in morbidly obese subjects. *Diabetes*, 51(10), 2959–2963.
- Houstis, N., Rosen, E. D. et Lander, E. S. (2006). Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*, 440(7086), 944–948. doi:10.1038/nature04634
- Hughes, T. A., Gwynne, J. T., Switzer, B. R., Herbst, C. et White, G. (1984). Effects of caloric restriction and weight loss on glycemic control, insulin release and resistance, and atherosclerotic risk in obese patients with type II diabetes mellitus. *The American journal of medicine*, 77(1), 7–17.
- Imamura, M. et Maeda, S. (2011). Genetics of type 2 diabetes: the GWAS era and future perspectives [Review]. *Endocrine journal*, 58(9), 723–739.
- Isbell, J. M., Tamboli, R. A., Hansen, E. N., Saliba, J., Dunn, J. P., Phillips, S. E., Marks-Shulman, P. A., et al. (2010). The importance of caloric restriction in the early improvements in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes care*, 33(7), 1438–1442. doi:10.2337/dc09-2107
- Jameson, J. (2013). *Harrison's Endocrinology*, 3E. McGraw-Hill Professional.
- Janssen, I. (2013). The public health burden of obesity in Canada. *Canadian journal of diabetes*, 37(2), 90–96. doi:10.1016/j.jcjd.2013.02.059
- Jantz, E. J., Larson, C. J. et Mathiason, M. A. (2009). Number of weight loss attempts and maximum weight loss before Roux-en-Y laparoscopic gastric bypass surgery are not predictive of postoperative weight loss. *Surgery for Obesity ...*
- Jazet, I. M., Pijl, H., Frölich, M., Romijn, J. A. et Meinders, A. E. (2005). Two days of a very low calorie diet reduces endogenous glucose production in obese type 2 diabetic patients despite the withdrawal of blood glucose-lowering therapies including insulin. *Metabolism: clinical and experimental*, 54(6), 705–712. doi:10.1016/j.metabol.2004.12.015
- Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., Ard, J. D., Comuzzie, A. G., Donato, K. A., Hu, F. B., et al. (2014). 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25 Pt B), 2985–3023. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.004
- Jepsen, R., Aadland, E., Andersen, J. R. et Natvig, G. K. (2013). Associations between physical activity and quality of life outcomes in adults with severe obesity: a cross-sectional study prior to the beginning of a lifestyle intervention. *Health and Quality of Life Outcomes*, 11(1), 187–187. doi:10.1186/1477-7525-11-187
- Johannsen, D. L., Knuth, N. D., Huizenga, R., Rood, J. C., Ravussin, E. et Hall, K. D. (2012). Metabolic slowing with massive weight loss despite preservation of fat-free mass. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 97(7), 2489–

2496. doi:10.1210/jc.2012-1444
Journal of diabetes and its complications (s.d.). *Journal of diabetes and its complications*.
- Kahn, S. E., Hull, R. L. et Utzschneider, K. M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*.
- Kalra, S. P., Dube, M. G., Pu, S., Xu, B. et Horvath, T. L. (1999). Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrine*
- Karelis, A. D. A., Rabasa-Lhoret, R. R., Pompilus, R. R., Messier, V. V., Strychar, I. I., Brochu, M. M. et Aubertin-Leheudre, M. M. (2012). Relationship between the Bertin index to estimate visceral adipose tissue from dual-energy X-ray absorptiometry and cardiometabolic risk factors before and after weight loss. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 20(4), 886–890. doi:10.1038/oby.2011.273
- Kashyap, S. R., Daud, S., Kelly, K. R., Gastaldelli, A., Win, H., Brethauer, S., Kirwan, J. P., et al. (2010). Acute effects of gastric bypass versus gastric restrictive surgery on beta-cell function and insulinotropic hormones in severely obese patients with type 2 diabetes. *International journal of obesity (2005)*, 34(3), 462–471. doi:10.1038/ijo.2009.254
- Kashyap, S., Belfort, R., Gastaldelli, A., Pratipanawatr, T., Berria, R., Pratipanawatr, W., Bajaj, M., et al. (2003). A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in nondiabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. *Diabetes*, 52(10), 2461–2474.
- Katzmarzyk, P. T. et Janssen, I. (2004). The economic costs associated with physical inactivity and obesity in Canada: an update. *Canadian journal of applied physiology = Revue canadienne de physiologie appliquée*, 29(1), 90–115.
- Keddie, A. M. (2011). Associations between severe obesity and depression: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006. *Preventing chronic disease*, 8(3), A57.
- Kern, P. A., Di Gregorio, G. B., Lu, T., Rassouli, N. et Ranganathan, G. (2003). Adiponectin Expression From Human Adipose Tissue: Relation to Obesity, Insulin Resistance, and Tumor Necrosis Factor- Expression. *Diabetes*, 52(7), 1779–1785. doi:10.2337/diabetes.52.7.1779
- Khuri, S. F., Najjar, S. F., Daley, J., Krasnicka, B., Hossain, M., Henderson, W. G., Aust, J. B., et al. (2001). Comparison of surgical outcomes between teaching and nonteaching hospitals in the Department of Veterans Affairs. *Annals of surgery*, 234(3), 370–82– discussion 382–3.
- Kilpeläinen, T. O., Zillikens, M. C., Stančáková, A., Finucane, F. M., Ried, J. S., Langenberg, C., Zhang, W., et al. (2011). Genetic variation near IRS1 associates with reduced adiposity and an impaired metabolic profile. *Nature genetics*, 43(8), 753–760. doi:10.1038/ng.866
- Kirk, E., Reeds, D. N., Finck, B. N., Mayurranjan, S. M., Mayurranjan, M. S., Patterson, B. W. et Klein, S. (2009). Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology*, 136(5), 1552–1560. doi:10.1053/j.gastro.2009.01.048
- Kissebah, A. H., VYDELINGUM, N. et MURRAY, R. (1982). Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *Journal of Clinical*
- Knowler, W. C., Fowler, S. E., Hamman, R. F. et Christophi, C. A. (2009). 10-year

- follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program... - Europe PMC Article - Europe PubMed Central. *Lancet*.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H. et Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402(6762), 656–660. doi:10.1038/45230
- Koopmans, H. S., Sclafani, A. et Fichtner, C. (1982). The effects of ileal transposition on food intake and body weight loss in VMH-obese rats. *The American Journal*
- Kopelman, P. G., Caterson, I. D. et Dietz, W. H. (2009). Clinical Obesity in Adults and Children - Google Books.
- Kotidis, E. V., Koliakos, G. G., Baltzopoulos, V. G., Ioannidis, K. N., Yovos, J. G. et Papavramidis, S. T. (2006). Serum ghrelin, leptin and adiponectin levels before and after weight loss: comparison of three methods of treatment--a prospective study. *Obesity surgery*, 16(11), 1425–1432. doi:10.1381/096089206778870058
- Kronenfeld, J. J. (2002). *Health Care Policy*. Greenwood Publishing Group.
- Laferrière, B., Heshka, S., Wang, K. et Khan, Y. (2007). Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes*.
- Lara-Castro, C., Newcomer, B. R., Rowell, J., Wallace, P., Shaughnessy, S. M., Munoz, A. J., Shiflett, A. M., et al. (2008). Effects of short-term very low-calorie diet on intramyocellular lipid and insulin sensitivity in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Metabolism: clinical and experimental*, 57(1), 1–8. doi:10.1016/j.metabol.2007.05.008
- LaRosa, J. C., Hunninghake, D., Bush, D. et Criqui, M. H. (1990). The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart *Circulation*.
- Larter, C. Z., Chitturi, S., Heydet, D. et Farrell, G. C. (2010). A fresh look at NASH pathogenesis. Part 1: the metabolic movers. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 25(4), 672–690. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06253.x
- le Roux, C. W., Welbourn, R., Werling, M., Osborne, A., Kokkinos, A., Laurenus, A., Lönnroth, H., et al. (2007). Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Annals of surgery*, 246(5), 780–785. doi:10.1097/SLA.0b013e3180caa3e3
- Lee, H., Te, C., Koshy, S., Teixeira, J. A., Pi-Sunyer, F. X. et Laferrière, B. (2006). Does ghrelin really matter after bariatric surgery? *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 2(5), 538–548. doi:10.1016/j.soard.2006.06.002
- Lee, J. Y. et Hwang, D. H. (2006). The modulation of inflammatory gene expression by lipids: mediation through Toll-like receptors. *Molecules and cells*, 21(2), 174–185.
- Leibel, R. L., Rosenbaum, M. et Hirsch, J. (1995). Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *The New England journal of medicine*, 332(10), 621–628. doi:10.1056/NEJM199503093321001
- Lemieux, I., Pascot, A., Prud'homme, D., Alméras, N., Bogaty, P., Nadeau, A., Bergeron, J., et al. (2001). Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 21(6), 961–967.

- Lengerke, von, T., John, J., Mielck, A. KORA Study Group (2010). Excess direct medical costs of severe obesity by socioeconomic status in German adults. *Psycho-social medicine*, 7, Doc01. doi:10.3205/psm000063
- Lifante, J. C. et Inabnet, W. B. (2008). Early improvement in Type 2 diabetes in obese patients following gastric bypass and bilio-pancreatic diversion: the role of the entero-insular axis]. *Journal de chirurgie*.
- Lifshitz, F. et Hall, J. G. (2002). Reduction in the incidence of type II diabetes with lifestyle intervention or metformin. *J Med*.
- Lim, E. L., Hollingsworth, K. G., Aribisala, B. S. et Chen, M. J. (2011). Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol - Springer. *Diabetologia*.
- Lima, M. M. O., Pareja, J. C., Alegre, S. M., Geloneze, S. R., Kahn, S. E., Astiarraga, B. D., Chaim, E. A., et al. (2010). Acute effect of roux-en-y gastric bypass on whole-body insulin sensitivity: a study with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95(8), 3871–3875. doi:10.1210/jc.2010-0085
- Lin, E., Gletsu, N., Fugate, K., McClusky, D., Gu, L. H., Zhu, J.-L., Ramshaw, B. J., et al. (2004). The effects of gastric surgery on systemic ghrelin levels in the morbidly obese. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 139(7), 780–784. doi:10.1001/archsurg.139.7.780
- Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium, Flum, D. R., Belle, S. H., King, W. C., Wahed, A. S., Berk, P., Chapman, W., et al. (2009). Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *The New England journal of medicine*, 361(5), 445–454. doi:10.1056/NEJMoa0901836
- Low, S., Chin, M. C. et Deurenberg-Yap, M. (2009). Review on epidemic of obesity. *Annals Academy of ...*
- Maggard-Gibbons, M., Maglione, M., Livhits, M., Ewing, B., Maher, A. R., Hu, J., Li, Z., et al. (2013). Bariatric surgery for weight loss and glycemic control in nonmorbidly obese adults with diabetes: a systematic review. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 309(21), 2250–2261. doi:10.1001/jama.2013.4851
- Marceau, P., Biron, S., Bourque, R., Potvin, M., Hould, F. et Simard, S. (1993). Biliopancreatic Diversion with a New Type of Gastrectomy. *Obesity surgery*, 3(1), 29–35. doi:10.1381/096089293765559728
- Marceau, P., Hould, F. S., Simard, S., Lebel, S., Bourque, R. A., Potvin, M. et Biron, S. (1998). Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World journal of surgery*, 22(9), 947–954.
- Mari, A., Manco, M., Guidone, C., Nanni, G., Castagneto, M., Mingrone, G. et Ferrannini, E. (2006). Restoration of normal glucose tolerance in severely obese patients after bilio-pancreatic diversion: role of insulin sensitivity and beta cell function. *Diabetologia*, 49(9), 2136–2143. doi:10.1007/s00125-006-0337-x
- Martin, L. F. (2004). Obesity Surgery - Google Books.
- Martínez, Y., Ruiz-López, M. D., Giménez, R., Pérez de la Cruz, A. J. et Orduña, R. (2010). Does bariatric surgery improve the patient's quality of life? *Nutrición hospitalaria : organo oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral*, 25(6), 925–930.
- Mason, E. E. et Ito, C. (1967). Gastric bypass in obesity. *The Surgical clinics of*

North America.

- Mauriège, P., Brochu, M., Prud'homme, D., Tremblay, A., Nadeau, A., Lemieux, S. et Després, J. P. (1999). Is visceral adiposity a significant correlate of subcutaneous adipose cell lipolysis in men? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(2), 736–742. doi:10.1210/jcem.84.2.5499
- Menzo, Lo, E., Szomstein, S. et Rosenthal, R. J. (2014). Changing Trends in Bariatric Surgery. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*. doi:10.1177/1457496914552344
- Mertens, I. et Gaal, L. (2002). Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obesity reviews*.
- Mingrone, G. et Castagneto-Gissey, L. (2009). Mechanisms of early improvement/resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Diabetes & metabolism*.
- Mingrone, G., DeGaetano, A., Greco, A. V., Capristo, E., Benedetti, G., Castagneto, M. et Gasbarrini, G. (1997). Reversibility of insulin resistance in obese diabetic patients: role of plasma lipids. *Diabetologia*, 40(5), 599–605. doi:10.1007/s001250050721
- Mooradian, A. D. (2001). Obesity: a rational target for managing diabetes mellitus. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, 11 Suppl A, S79–83.
- Nannipieri, M., Mari, A., Anselmino, M., Baldi, S., Barsotti, E., Guarino, D., Camastra, S., et al. (2011). The role of beta-cell function and insulin sensitivity in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(9), E1372–9. doi:10.1210/jc.2011-0446
- Nauck, M. A., Heimesaat, M. M., Orskov, C., Holst, J. J., Ebert, R. et Creutzfeldt, W. (1993). Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*, 91(1), 301–307. doi:10.1172/JCI116186
- Neel, J. V. (s.d.). Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by « progres »"? 1962.
- Nguyen, D. M. et El-Serag, H. B. (2010). The Epidemiology of Obesity. *Gastroenterology Clinics of North America*, 39(1), 1–7. doi:10.1016/j.gtc.2009.12.014
- Nguyen, N. T., Hinojosa, M., Fayad, C., Varela, E. et Wilson, S. E. (2007). Use and outcomes of laparoscopic versus open gastric bypass at academic medical centers. *Journal of the American College of Surgeons*, 205(2), 248–255. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.03.011
- Nguyen, N. T., Masoomi, H., Magno, C. P., Nguyen, X.-M. T., Laugenour, K. et Lane, J. (2011). Trends in Use of Bariatric Surgery, 2003–2008. *Journal of the American College of Surgeons*, 213(2), 261–266. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2011.04.030
- Odstreil, E. A., Martinez, J. G., Santa Ana, C. A., Xue, B., Schneider, R. E., Steffer, K. J., Porter, J. L., et al. (2010). The contribution of malabsorption to the

- reduction in net energy absorption after long-limb Roux-en-Y gastric bypass. *The American journal of clinical nutrition*, 92(4), 704–713.
doi:10.3945/ajcn.2010.29870
- Ogden, J. (2011). *The Psychology of Eating*. John Wiley & Sons.
- Pascot, A., Lemieux, I., Prud'homme, D., Tremblay, A., Nadeau, A., Couillard, C., Bergeron, J., et al. (2001). Reduced HDL particle size as an additional feature of the atherogenic dyslipidemia of abdominal obesity. *Journal of lipid research*, 42(12), 2007–2014.
- Pender, C., Goldfine, I. D., Tanner, C. J., Pories, W. J., MacDonald, K. G., Havel, P. J., Houmard, J. A., et al. (2004). Muscle insulin receptor concentrations in obese patients post bariatric surgery: relationship to hyperinsulinemia. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, 28(3), 363–369. doi:10.1038/sj.ijo.0802565
- Petersen, K. F., Dufour, S., Befroy, D., Lehrke, M., Hendler, R. E. et Shulman, G. I. (2005). Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 54(3), 603–608.
- Pitombo, C., Jones, K., Higa, K. et Pareja, J. (2007). *Obesity Surgery: Principles and Practice*. McGraw Hill Professional.
- Poirier, P., Alpert, M. A., Fleisher, L. A., Thompson, P. D., Sugerman, H. J., Burke, L. E., Marceau, P., et al. (2009). Cardiovascular Evaluation and Management of Severely Obese Patients Undergoing Surgery: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*, 120(1), 86–95.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192575
- Pouliot, M. C., Després, J. P., Nadeau, A., Moorjani, S., Prud'homme, D., Lupien, P. J., Tremblay, A., et al. (1992). Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes*, 41(7), 826–834.
- Ramos, A. C., Neto, M., de Souza, Y. M. et Galvão, M. (2009). Laparoscopic duodenal–jejunal exclusion in the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with BMI. *Obesity surgery*.
- Rasouli, N. et Kern, P. A. (2008). Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(11_supplement_1), s64–s73. doi:10.1210/jc.2008-1613
- Rathmann, W. et Giani, G. (2004). Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the Year 2000 and Projections for 2030: Response to Wild et al. *Diabetes care*, 27(10), 2568–2569. doi:10.2337/diacare.27.10.2568
- Ravussin, E., Valencia, M. E., Esparza, J., Bennett, P. H. et Schulz, L. O. (1994). Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. *Diabetes care*, 17(9), 1067–1074. doi:10.2337/diacare.17.9.1067
- Rawlins, L., Rawlins, M. P., Brown, C. C. et Schumacher, D. L. (2013). Sleeve gastrectomy: 5-year outcomes of a single institution. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 9(1), 21–25. doi:10.1016/j.soard.2012.08.014
- Regan, J. P., Inabnet, W. B., Gagner, M. et Pomp, A. (2003). Early experience with two-stage laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass as an alternative in the super-obese patient. *Obesity surgery*, 13(6), 861–864.
doi:10.1381/096089203322618669

- Reinehr, T., Roth, C. L., Schernthaner, G.-H., Kopp, H.-P., Kriwanek, S. et Schernthaner, G. (2007). Peptide YY and glucagon-like peptide-1 in morbidly obese patients before and after surgically induced weight loss. *Obesity surgery*, 17(12), 1571–1577. doi:10.1007/s11695-007-9323-8
- Rodriguez-Grunert, L., Neto, M. G. et Alamo, M. (2008). First human experience with endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve. *Surgery for Obesity and*
- Rothney, M. P., Brychta, R. J., Schaefer, E. V., Chen, K. Y. et Skarulis, M. C. (2009). Body composition measured by dual-energy X-ray absorptiometry half-body scans in obese adults. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 17(6), 1281–1286. doi:10.1038/oby.2009.14
- Rubino, F., Gagner, M., Gentileschi, P. et Kini, S. (2004). The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Annals of*
- Rubino, F., Schauer, P. R., Kaplan, L. M. et Cummings, D. E. (2010). Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. *Annual review of medicine*, 61, 393–411. doi:10.1146/annurev.med.051308.105148
- Sabharwal, S. et Root, M. Z. (2012). Impact of Obesity on Orthopaedics. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 94(11), 1045–1052. doi:10.2106/JBJS.K.00330
- Sampalis, J. S., Liberman, M., Auger, S. et Christou, N. V. (2004). The impact of weight reduction surgery on health-care costs in morbidly obese patients. *Obesity surgery*.
- Sanchez-Villegas, A., Field, A. E., O'Reilly, E. J., Fava, M., Gortmaker, S., Kawachi, I. et Ascherio, A. (2013). Perceived and actual obesity in childhood and adolescence and risk of adult depression. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 67(1), 81–86. doi:10.1136/jech-2012-201435
- Sancho, V., Trigo, M. V., González, N., Valverde, I., Malaisse, W. J. et Villanueva-Peñacarrillo, M. L. (2005). Effects of glucagon-like peptide-1 and exendins on kinase activity, glucose transport and lipid metabolism in adipocytes from normal and type-2 diabetic rats. *Journal of molecular endocrinology*, 35(1), 27–38. doi:10.1677/jme.1.01747
- Santini, F., Maffei, M., Pelosini, C., Salvetti, G., Scartabelli, G. et Pinchera, A. (2009). Chapter 4 Melanocortin-4 Receptor Mutations In Obesity. *In Advances in clinical ...*, Advances in Clinical Chemistry (Vol. 48, p. 95–109). Elsevier. doi:10.1016/S0065-2423(09)48004-1
- Sato, F., Tamura, Y., Watada, H., Kumashiro, N., Igarashi, Y., Uchino, H., Maehara, T., et al. (2007). Effects of diet-induced moderate weight reduction on intrahepatic and intramyocellular triglycerides and glucose metabolism in obese subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92(8), 3326–3329. doi:10.1210/jc.2006-2384
- Scerif, M., Goldstone, A. P. et Korbonits, M. (2011). Ghrelin in obesity and endocrine diseases. *Molecular and cellular endocrinology*, 340(1), 15–25. doi:10.1016/j.mce.2011.02.011
- Scheen, A. J. (2010). Cardiovascular risk-benefit profile of sibutramine. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 10(5), 321–334. doi:10.2165/11584800-

000000000-00000

- Schwartz, A. et Doucet, E. (2010). Relative changes in resting energy expenditure during weight loss: a systematic review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 11(7), 531–547. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00654.x
- Scopinaro, N., Gianetta, E., Civalleri, D., Bonalumi, U. et Bachi, V. (1979). Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *The British journal of surgery*, 66(9), 618–620.
- Scopinaro, N., Marinari, G. M., Pretolesi, F., Papadia, F., Murelli, F., Marini, P. et Adami, G. F. (2000). Energy and nitrogen absorption after biliopancreatic diversion. *Obesity surgery*, 10(5), 436–441.
- Service, G. J., Thompson, G. B. et Service, F. J. (2005). Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. ... *England Journal of ...*
- Shields, M., Carroll, M. D. et Ogden, C. L. (2011). Adult obesity prevalence in Canada and the United States. *NCHS data brief*, (56), 1–8.
- Sieber, P., Gass, M., Kern, B., Peters, T., Slawik, M. et Peterli, R. (2014). Five-year results of laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 10(2), 243–249. doi:10.1016/j.soard.2013.06.024
- Siram, A. T. et Yanagisawa, R. (2010). Weight management in type 2 diabetes mellitus. *Mount Sinai Journal of ...*
- Sjöström, L. (2013). Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *Journal of Internal Medicine*, 273(3), 219–234. doi:10.1111/joim.12012
- Sjöström, L., Narbro, K., Sjöström, C. D., Karason, K., Larsson, B., Wedel, H., Lystig, T., et al. (2007). Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *The New England journal of medicine*, 357(8), 741–752. doi:10.1056/NEJMoa066254
- Speliotes, E. K., Willer, C. J., Berndt, S. I., Monda, K. L., Thorleifsson, G., Jackson, A. U., Lango Allen, H., et al. (2010). Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature genetics*, 42(11), 937–948. doi:10.1038/ng.686
- Steppan, C. M., Bailey, S. T., Bhat, S., Brown, E. J., Banerjee, R. R., Wright, C. M., Patel, H. R., et al. (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409(6818), 307–312. doi:10.1038/35053000
- Stiegler, P. et Cunliffe, A. (2006). The role of diet and exercise for the maintenance of fat-free mass and resting metabolic rate during weight loss. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 36(3), 239–262.
- Stunkard, A. J., Foch, T. T. et Hrubec, Z. (1986). A twin study of human obesity. *JAMA: the journal of the American ...*
- Stunkard, A. J., Harris, J. R., Pedersen, N. L. et McClearn, G. E. (1990). The body-mass index of twins who have been reared apart. *The New England journal of medicine*, 322(21), 1483–1487. doi:10.1056/NEJM199005243222102
- Sturm, R. (2003). Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986–2000. *Archives of internal medicine*, 163(18), 2146–2148. doi:10.1001/archinte.163.18.2146

- Tack, J. et Deloosse, E. (2014). Complications of bariatric surgery: dumping syndrome, reflux and vitamin deficiencies. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 28(4), 741–749. doi:10.1016/j.bpg.2014.07.010
- Tadross, J. A. et le Roux, C. W. (2009). The mechanisms of weight loss after bariatric surgery. *International journal of obesity (2005)*, 33, S28–S32. doi:10.1038/ijo.2009.14
- Tataranni, P. A. et Ravussin, E. (1995). Use of dual-energy X-ray absorptiometry in obese individuals. *The American journal of clinical ...*
- Thomas, S. et Schauer, P. (2010). Bariatric surgery and the gut hormone response.
- Tseng, C. C., Boylan, M. O., Jarboe, L. A., Usdin, T. B. et Wolfe, M. M. (1996). Chronic desensitization of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor in diabetic rats. *The American journal of physiology*, 270(4 Pt 1), E661–6.
- Ukkola, O. (2011). Ghrelin in Type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Molecular and cellular endocrinology*, 340(1), 26–28. doi:10.1016/j.mce.2011.02.009
- Umeda, L. M., Silva, E. A., Carneiro, G., Arasaki, C. H., Geloneze, B. et Zanella, M. T. (2011). Early improvement in glycemic control after bariatric surgery and its relationships with insulin, GLP-1, and glucagon secretion in type 2 diabetic patients. *Obesity surgery*, 21(7), 896–901. doi:10.1007/s11695-011-0412-3
- VAGUE, J. (1956). The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *The American journal of clinical nutrition*, 4(1), 20–34.
- Varela, J. E. (2011). Laparoscopic sleeve gastrectomy versus laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment severe obesity in high risk patients. *JSLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 15(4), 486–491. doi:10.4293/108680811X13176
- Vendrell, J., Broch, M., Vilarrasa, N., Molina, A., Gómez, J. M., Gutiérrez, C., Simón, I., et al. (2004). Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obesity research*, 12(6), 962–971. doi:10.1038/oby.2004.118
- Villanueva-Peñacarrillo, M. L., Martín-Duce, A., Ramos-Álvarez, I., Gutiérrez-Rojas, I., Moreno, P., Nuche-Berenguer, B., Acitores, A., et al. (2011). Characteristic of GLP-1 effects on glucose metabolism in human skeletal muscle from obese patients. *Regulatory peptides*, 168(1-3), 39–44. doi:10.1016/j.regpep.2011.03.002
- Vilsbøll, T. (2009). The effects of glucagon-like peptide-1 on the beta cell. *Diabetes, obesity & metabolism*, 11 Suppl 3, 11–18. doi:10.1111/j.1463-1326.2009.01073.x
- Vilsbøll, T. et Holst, J. J. (2004). Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 47(3), 357–366. doi:10.1007/s00125-004-1342-6
- Wallace, T. M., Levy, J. C. et Matthews, D. R. (2004). Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes care*, 27(6), 1487–1495.
- Wang, J., Zhang, R.-Y., Chen, R.-P., Chen, L.-S., Lin, S.-D., Liang, G.-X., Hu, B.-C., et al. (2013). [Prevalence and risk factors for dyslipidemia in diabetics with overweight or obesity]. *Zhonghua Yixue Zazhi*, 93(36), 2851–2856.
- Wang, K., Li, W.-D., Zhang, C. K., Wang, Z., Glessner, J. T., Grant, S. F. A., Zhao, H., et al. (2011). A genome-wide association study on obesity and obesity-related traits. *PloS one*, 6(4), e18939. doi:10.1371/journal.pone.0018939

- Wang, Y., Nishi, M., Doi, A., Shono, T., Furukawa, Y., Shimada, T., Furuta, H., et al. (2010). Ghrelin inhibits insulin secretion through the AMPK-UCP2 pathway in beta cells. *FEBS letters*, 584(8), 1503–1508. doi:10.1016/j.febslet.2010.02.069
- Westphal, S. A. (2008). Obesity, abdominal obesity, and insulin resistance. *Clinical Cornerstone*.
- WHO (2004). Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet*, 363(9403), 157–163. doi:10.1016/S0140-6736(03)15268-3
- Wilson, P. W. F., D'Agostino, R. B., Sullivan, L., Parise, H. et Kannel, W. B. (2002). Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Archives of internal medicine*, 162(16), 1867–1872.
- Witherspoon, D., Latta, L., Wang, Y. et Black, M. M. (2013). Do Depression, Self-Esteem, Body-Esteem, and Eating Attitudes Vary by BMI Among African American Adolescents? *Journal of Pediatric Psychology*, 38(10), 1112–1120. doi:10.1093/jpepsy/jst055
- Wolk, R., Shamsuzzaman, A. et Somers, V. K. (2003). Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension*.
- Yabe, D. et Seino, Y. (2011). Two incretin hormones GLP-1 and GIP: comparison of their actions in insulin secretion and β cell preservation. *Progress in biophysics and molecular biology*, 107(2), 248–256. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2011.07.010
- Yusuf, E., Bijsterbosch, J., Slagboom, P. E., Rosendaal, F. R., Huizinga, T. W. J. et Kloppenburg, M. (2011). Body mass index and alignment and their interaction as risk factors for progression of knees with radiographic signs of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, 19(9), 1117–1122. doi:10.1016/j.joca.2011.06.001
- Zamboni, M., Armellini, F., Cominacini, L., Turcato, E., Todesco, T., Bissoli, L., Micciolo, R., et al. (1994). Obesity and regional body-fat distribution in men: separate and joint relationships to glucose tolerance and plasma lipoproteins. *The American journal of clinical nutrition*, 60(5), 682–687.
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. et Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505), 425–432. doi:10.1038/372425a0
- Zhou, Y. P. et Grill, V. E. (1994). Long-term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *The Journal of clinical investigation*, 93(2), 870–876. doi:10.1172/JCI117042